

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 153

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond L. V. THOMAS

Né à Nouméa (Nouvelle-Calédonie), le 30 novembre 1904
Diplômé des Instituts d'Hygiène et de Médecine Coloniale

ÉTUDE
DE LA
TULARÉMIE

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^e, ÉDITEURS

14, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond L. V. THOMAS

Né à Nouméa (Nouvelle-Calédonie), le 30 novembre 1904
Diplômé des Instituts d'Hygiène et de Médecine Coloniale

ÉTUDE
DE LA
TULARÉMIE

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

DOYEN... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEC.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN. Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BROCC. Pathologie chirurgicale.
 BRULE. Pathologie médicale.
 CADENAT. Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHABROL. Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. Pathologie médicale.
 ECALLE. Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. Pathologie expérimentale.
 GASTINEL. Bactériologie.
 GATELLIER. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. Histologie.
 HARVIER. Pathologie médicale.
 HAZARD. Pharmacologie.
 HOVELACQUE. Anatomie.
 HUGUENIN. Anatomie pathologique.
 HUTINEL. Pathologie médicale.
 JOANNON. Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (G.). Pathologie médicale.
 LEMAITRE. Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF. Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT. Histologie.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 OBERLING. Anatomie pathologique.
 OLIVIER. Anatomie.
 PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHEL. Physiologie.
 SANNIÉ. Chimie biologique.
 SÉZARY. Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER. Ophtalmologie.
 VERNE. Histologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUÉNIOT. Obstétrique.
 LEQUEUX. Obstétrique.
 LEROUX. Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER. Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale;
CHIRAY. . . Clinique médicale.
DEBRÉ. . . Clinique médicale
DUVOIR. . . Clinique médicale.
FIESSINGER. Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique mé-
dicale.
BASSET . . . Clinique chirurgicale
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
MATHIEU . . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . Clinique chirurgicale
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.
LE LORIER Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
METZGER . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT.	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Education physique.
WEIL-HALLÉ	Radiologie clinique
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Leur vie de labeur et d'abnégation est pour moi le plus bel exemple qui soit. Il m'est très doux de leur dédier ce travail en reconnaissance de leur infinie tendresse.

A MA FEMME

Faible gage de mon amour.

A MA PETITE MICHELLE

A MON FRÈRE

Très affectueusement.

A MES BEAUX-PARENTS

Qui m'ont accueilli comme un fils.

A MON BEAU-FRÈRE

Très cordialement.

A MA TANTE, A MON ONCLE A. BOURGINE

Témoignage de mon inaltérable affection.

A MON ONCLE E. CARRET

C'est pour moi une joie de l'assurer de mon très vif attachement.

AU DOCTEUR MARC-AURÈLE CECCALDI

de la Faculté de Médecine de Paris

En toute amitié.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a suggéré le sujet
de cette thèse et guidé de ses con-
seils. Hommage de sincère gra-
titude.*

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547505_0045

ÉTUDE DE LA TULARÉMIE

INTRODUCTION

La tularémie est une affection microbienne des rongeurs, principalement. Elle est transmissible à l'homme et doit son nom au comté de Tulare (Californie) où l'agent causal, le « *bactérium tularense* », a été isolé.

Inconnue il y a vingt ans, elle existe à l'heure actuelle en certains pays et menace de se propager dans le monde entier.

Ce sont les savants américains qui l'ont reconnue et étudiée. Son étiologie, ses origines, ses modes de transmission, sa symptomatologie, son anatomie pathologique, tout ce que nous connaissons de la maladie résulte de leurs travaux.

Elle a été signalée aux Etats-Unis et dans les pays limitrophes ; on a vu de véritables épidémies en Russie ; quelques cas ont été diagnostiqués par Thjotta en Norvège ; Ohara a montré qu'au Japon la maladie n'est pas rare ; en Angleterre on a signalé quelques infections de laboratoire ; enfin en Espagne et en Italie on a cru en voir quelques cas, mais toutefois, rien de scientifique ne permet d'en affirmer l'existence.

En fait, la tularémie règne à l'état endémique aux Etats-Unis, en Russie, en Norvège, au Japon, depuis longtemps, chez les rongeurs ; la maladie animale n'étant devenue une affection humaine que dans des conditions spéciales.

La maladie peut s'étendre à l'Europe occidentale. Peut-être y existe-t-elle déjà insoupçonnée, à forme imprécise. Le praticien non averti appellera peste, sodoku, lymphogranulomatose, fièvre typhoïde une manifestation de cas aberrants de tularémie. Sur les conseils du professeur Tanon, auquel nous voulons exprimer ici notre reconnaissance de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné, nous avons pensé à résumer et préciser les différents aspects de la tularémie.

Nous aurions aimé contribuer pour une faible part à l'étude de la maladie. M. Dujardin-Beaumetz, de l'Institut Pasteur, que nous tenons à remercier ici de l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé, nous a procuré une souche de bactérium tularense, malheureusement non virulente. Malgré tous nos efforts nous n'avons pu obtenir d'Amérique des cultures actives. Mc Coy, surgeon general du laboratoire de la Santé Publique à Washington, répondant à notre demande d'envoi de culture nous écrit : « En raison des très grands risques qu'entraîne l'injection de culture virulente aux animaux de laboratoire, nous hésitons à distribuer de telles cultures » Nous nous bornerons donc dans notre étude à une description bibliographique. Nous ferons successivement l'historique de la

maladie, nous étudierons ses distributions géographique et zoologique, son étiologie, nous décrirons le bac. tularense, puis, après avoir exposé la symptomatologie et l'anatomie pathologique, nous envisagerons le diagnostic, la prophylaxie et le traitement ; suivront, ensuite, quelques considérations d'ordre général et nos conclusions.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

États-Unis. — Russie. — Norvège. — Japon

ÉTATS-UNIS.

La première description de la tularémie chez l'homme semble dater de 1904 et se trouve dans une lettre écrite par un garçon de 15 ans, Halbert T. Johnson, à sa sœur. Au cours d'une maladie dont il attribuait l'étiologie à un contact avec des lapins sauvages, tués par lui, le jeune homme décrit très nettement les caractéristiques cliniques essentielles de la maladie. Vingt-quatre ans après, son sérum fut envoyé à Francis du « Public Health Service » à Washington : ce sérum agglutinait encore le « bac. tularensis » à la dilution de 1/160 permettant, ainsi, un diagnostic rétrospectif exact.

En 1907, Ancil Martin, ophtalmologiste de Phœnix, écrivant à Frédérick Novy, professeur de bactériologie à l'Université de Michigan, décrit cinq cas dont l'auteur attribue l'étiologie à la manipulation de lapins sauvages. Parmi ces cas, trois présentaient des mani-

festations oculaires primitives. En 1925, c'est-à-dire 18 ans après l'infection, Francis constata que le sérum d'un des malades agglutinait le « bac. tularense ».

Mais le premier document officiel, le premier travail publié, parut en 1911 sous la signature de R. A. Pearse. Dans son article intitulé : « Insects bites » (piqûres d'insectes), il décrit six cas d'une maladie connue depuis longtemps parmi les bergers de la région du Lac Salé sous le nom de « Deer-fly-fever » (fièvre de la mouche du daim). Cette dénomination, assez significative, explique que la contagion est due à la piquûre d'une partie découverte par le « crysops discalis ». Tous les cas de Pearse sont survenus pendant le mois d'août, époque pendant laquelle les mouches abondent et piquent plus volontiers.

De 1908 à 1911 George W. Mc Coy, qui avait été frappé par l'augmentation des cas de peste bubonique, examine systématiquement les rats et les spermophiles afin de mettre en évidence les causes de cette épidémie. Dès qu'un foie, une rate, un ganglion lymphatique lui semblent suspects, il en fait immédiatement, après trituration, une injection au cobaye et découvre certaines lésions qui se différencient des lésions pesteuses et, dès lors, appelle cette maladie la « pseudo-peste des rongeurs ».

C'est en 1912 qu'avec Chapin Mc Coy découvre l'agent causal de cette « pseudo-peste » des écureuils de Californie. Après maintes recherches, les auteurs arrivent à isoler un germe qui pousse sur milieu au jaune d'œuf coagulé. Ils baptisent ce nouveau mi-

crobe bac. tularense. A ce moment Chapin tombe malade et, pendant 28 jours, la maladie est caractérisée par de la fièvre, du tumphos, de l'amaigrissement ; on ne voit aucun empâtement ganglionnaire, ni aucune lésion primaire cutanée ou muqueuse. Convalescent, il constate que son sérum agglutine le bac. tularense isolé du sang d'un écureuil terrestre atteint de « pseudo-peste des rongeurs ». Ce cas nous apparaît comme doublement intéressant ; c'est, en effet, le premier cas de tularémie diagnostiqué par la sérologie et c'est ensuite le premier cas d'infection de laboratoire. Poursuivant leurs études chez les rongeurs Mc Coy et Chapin peuvent écrire dès 1912 : « Nous ne savons pas encore si le microbe causal de cette maladie est pathogène pour l'homme, mais si nous en jugeons par le nombre d'espèces réceptives nous sommes amenés à penser que l'homme peut contracter l'infection ».

En septembre 1912, W. B. Wherry et B. H. Lamb posent le premier diagnostic bactériologique de l'affection humaine. Le malade, examiné par W. B. Vail ophtalmologiste, avait une conjonctivite à tularense et Vail pouvait écrire en 1914 : « Le cas présentait des symptômes si alarmants et si particuliers qu'il était impossible à quiconque de trouver dans la littérature ophtalmologique quelque chose permettant de poser un diagnostic clinique ». L'auteur décrit alors le premier cas de tularémie à manifestation oculaire. Du pus provenant du cul-de-sac lacrymal inoculé à un cobaye le fit mourir de tularémie. On put ensuite

isoler le germe sur milieu de Mc Coy et Chapin.

En 1915, Wherry et Lamb montrent que le principal réservoir de virus dans la tularémie est le lapin sauvage.

En 1919, sur la demande de T. B. Beatly, Francis enquête au sujet d'une maladie frappant les bergers et les fermiers. Francis reconnaît que la « pseudo-peste des rongeurs » et « la fièvre de la mouche du daim » constituent une seule et même maladie et l'appelle « tularémie ».

Il n'est rien dans l'étude de la tularémie que l'auteur n'ait éclairci. Il améliore les milieux de culture, donne la morphologie exacte du microbe, étudie les différents aspects anatomiques et cliniques de la maladie chez l'homme et chez les animaux, éclaircit les idées très vagues qu'on avait jusqu'alors sur les hôtes intermédiaires et les réservoirs de virus.

Au cours du Congrès tenu en 1928 à Minéapolis on décerna une médaille d'or au savant qui avait étudié si parfaitement « la nouvelle maladie qui avait intrigué la science, pendant près de vingt ans ». Il serait de bonne justice que la tularémie soit dénommée dorénavant « maladie de Francis », comme les Américains la désignent actuellement.

A l'instigation de Francis et de ses principaux collaborateurs du « Public Health Service » : Parker, Spencer, Alice Evans, Lake et autres, les praticiens américains apprennent à mieux connaître la tularémie. On en signale alors des cas dans différentes régions et devant leur augmentation progressive, il est

décidé, par décret du 2 juin 1928, que la tularémie sera considérée comme maladie à déclaration obligatoire.

RUSSIE.

En 1877, dans le Delta de la Volga (district d'Astrakan), sévit une épidémie qui fut cataloguée « éclosion légère de peste ». On compta environ 200 cas frappant, avec prédilection, les hommes, à l'exclusion des femmes, des enfants et des vieillards. Derbec donne la symptomatologie suivante : « hyperthermie allant jusqu'à 40°5, délire, prostration, tuméfaction des ganglions, particulièrement ceux du 1/3 supérieur de la cuisse, parfois réaction ganglionnaire des territoires sous-maxillaires, cervicaux, axillaires. La fièvre est de courte durée, l'état général s'améliore rapidement mais l'engorgement des ganglions persiste assez longtemps sans cependant évoluer vers une suppuration ».

A première vue l'ensemble de ces signes concorderait assez bien avec ce que nous savons maintenant de la tularémie ; mais l'amélioration rapide des signes généraux que nous venons de signaler et l'absence de suppuration des ganglions infectés, nous font hésiter à classer la dite épidémie dans le cadre de la tularémie.

En 1921, une épidémie éclate le long de la rivière Obi, dans le gouvernement d'Oural'sk. Anitschenke constate des inflammations ganglionnaires surtout marquées aux groupes cervicaux. Les ganglions

sont durs les premiers jours et évoluent ensuite vers une suppuration indolore. L'hyperthermie n'est pas de règle. Sommes-nous là en présence d'une poussée de tularémie ? C'est possible, mais rien ne permet de l'affirmer.

En 1926, des cas de fièvre s'accompagnant d'adénites avec bubons, localisés dans 60 % des cas à la région inguinale, apparaissent aux environs d'Astrakan. L'épidémie cause environ 200 victimes de juin à octobre, avec maximum en juillet. Ici, encore, ce sont les hommes qui payent le plus lourd tribut à la contagion. C'est au cours de cette épidémie que Souvouroff, Wolferz et Woronkova constatent que les rats d'eau sont nombreux et que presque tous les cas observés se voient chez des malades ayant eu un contact avec ces rongeurs. Les auteurs isolent un cocobacille immobile, ne prenant pas le Gram, poussant en aérobie. Ils inoculent avec succès la maladie à des cobayes, des souris, des gerboises, des spermophiles. Le sérum des malades, ainsi que le sérum des médecins (il y eut 4 cas de contamination de laboratoire) agglutinait le bacille isolé. Les auteurs concluent que l'épidémie présentait « des analogies avec la tularémie ».

Ponamereff et Chaine, en 1927, étudient une poussée d'adénites qui sévit sur les rives de l'Irtysch dans le district de Tobolsk. Soixante-quinze cas sont décrits, présentant, au point de pénétration du virus, des papules avec ulcérations consécutives. Il est probable qu'on se trouve en présence de la forme ulcéro-

ganglionnaire de la tularémie. Malheureusement aucun examen de laboratoire ne fut pratiqué.

En 1928, plusieurs foyers éclatent. Dans un village de la région d'Obdorsk, Zarkhi observe 56 cas à forme ganglionnaire et près de 20 cas à forme typhoïde. Il isole un germe, l'adresse à Mc Coy ainsi que les organes d'un cobaye infecté et le sérum d'un convalescent. Il s'agissait bien de bac. tularensis.

Au cours de la même année Wolferz étudie une épidémie de lymphadénite et de fièvre dans 9 villages situés le long de l'Oka. Il estime le nombre des contaminations à 800. Là, encore, ce sont les hommes qui sont frappés ; là encore, la capture des rats d'eau est liée à l'éclosion de l'épidémie. La durée de la maladie est de 5 jours à 4 semaines ; tous les malades ont guéri. Des cobayes inoculés par frottis meurent et les lésions anatomo-pathologiques, ainsi que les symptômes cliniques observés chez l'homme, permettent d'identifier la maladie avec la lymphadénite observée dans le Delta de la Volga en 1926 et de les assimiler toutes deux à la tularémie.

Toujours en 1928, Golow, Kniazevski, Berdnikoff et Tiffrow signalent les atteintes d'une maladie simulant la peste et sévissant dans différentes localités des rives de l'Oural, dans le gouvernement d'Orenbourg. Les auteurs concluent après avoir examiné une centaine de cas : que le tableau clinique des affections pestiformes observées dans le bassin de l'Oural est identique à celui de la tularémie des

auteurs américains ; que le colibacille, Gram négatif, extrait des bubons et conservé par passage sur le cobaye et la souris, offre les mêmes caractères que le bactérium tularense ; que le germe isolé chez les rats d'eau, malades ou morts est identique à celui isolé chez l'homme ; enfin que le bacille pousse bien sur milieu au jaune d'œuf. Les auteurs sont persuadés qu'il s'agit de tularémie mais, pour en avoir la certitude, ont pensé qu'il conviendrait d'échanger les cultures et les sérums de la maladie russe avec des cultures et sérums de la tularémie américaine.

La population ayant délaissé la chasse aux rats d'eau on ne voit plus de contaminations en masse comme en 1928, au cours des années 1929-1930-1931.

NORVÈGE.

C'est en octobre 1929 seulement, que la tularémie est devenue une question d'actualité. Découvert par Thjotta, le premier cas fut celui d'un médecin chasseur qui, après avoir tué et dépouillé un lièvre, tomba malade. Le diagnostic fut très vite posé. Thjotta, en agglutinant le bac. tularense à l'aide du matériel que lui expédia Mc Coy, confirma son diagnostic.

En outre, bien d'autres cas ont été signalés qui, au point de vue clinique, laissent supposer la tularémie, la preuve n'ayant pu être faite par l'examen du sang.

En dehors de ces cas, dus au contact de lièvres malades, il semble que d'autres soient dus au lemming qui pollue les eaux. Les habitants contractent de ce fait une maladie appelée « fièvre du lemming ». Elle se manifeste chez l'homme sous forme de troubles gastro-intestinaux semblables à ceux du botulisme. Mais là n'est pas la seule manifestation de cette fièvre du lemming. Les médecins norvégiens décrivent une forme clinique caractérisée par l'« inflammation de la gorge, augmentation de volume des ganglions du cou et de la nuque, gonflement de la parotide et de la glande sous-maxillaire, fortes douleurs musculaires en différentes parties du corps et une très longue convalescence. » Ce tableau clinique se rapproche de celui de la tularémie et il est possible, en effet, qu'elle soit en cause.

Thjotta s'occupe en ce moment de ces cas de « fièvre du lemming » pour les étudier au point de vue bactériologique et sérologique, afin de conclure si, oui ou non, il s'agit de tularémie.

JAPON.

En mars 1925, H. Ohara, un savant japonais, publie dans *Jikken Iha* un rapport concernant une maladie aiguë, fébrile, transmise par les lapins sauvages. Cet article fut suivi, trois mois après, par une seconde étude intitulée : « Inoculation humaine expérimentale d'une maladie de lapins sauvages : étude bactériologique ». La même année, deux autres docu-

ments paraissent dans la littérature médicale japonaise qui citent des cas de « maladie de Ohara ». Ces communications ne font pas état des travaux américains sur la tularémie.

Francis et Moore frappés par le fait que la description clinique de la maladie d'Ohara se superposait en tous points avec celle de la tularémie, pensèrent qu'il s'agissait sûrement de cette maladie. Ohara leur adressa du sérum ainsi que des glandes fraîches de malades atteints de cette maladie. Ils purent ainsi prouver qu'il s'agissait de tularémie.

Signalons l'unique exemple d'une affection humaine tularémique contractée volontairement. Du sang du cœur provenant d'un cadavre de lapin trouvé dans une région où de nombreux cas humains avaient été signalés, fut injecté à M^{me} Ohara. Elle contracta la tularémie, du type ulcéro-ganglionnaire banal et c'est son sérum qui permit à Francis, huit mois après, de faire disparaître le doute qui planait sur la maladie japonaise.

CHAPITRE II

DISTRIBUTION ZOOLOGIQUE

Animaux réceptifs : Lapin. Rat d'eau. Ecureuil. Coyotte. Hamster. Opossum. Campagnol. Rat musqué. Marmotte. Rat commun. Lemming. Mouton. Bœuf. Caille.

Animaux non réceptifs : Faisan, Pigeon, etc.

LAPINS.

Presque tous les cas de tularémie publiés jusqu'à ce jour établissent le contact de l'homme avec les animaux malades. L'homme s'infecte généralement en dépeçant les animaux. Un grand nombre des cas de tularémie aux Etats-Unis est dû à la manipulation de lièvres et de lapins de garenne (variétés « Jack, Cottontail et Snowshoe »). A l'est du Mississipi, les cas sont dus aux lapins à « queue de coton » ; à l'ouest du Mississipi on incrimine surtout la variété « Jack ». Ce lapin, qui cause des pertes énormes aux fermiers, n'est pas protégé par la réglementation de la chasse ; tout au contraire, sa destruction est encouragée. Le même lapin est utilisé comme appât,

pour la capture du coyotte ; enfin sa peau est vendue aux fourreurs.

Il a semblé intéressant à Francis de déterminer la proportion de lapins malades, vendus sur les marchés. Dans le commerce, on remarque, sur la totalité des lapins offerts aux clients, que 10 % seulement possèdent encore leur foie, les vendeurs faisant disparaître systématiquement les foies suspects. Il nota sur 914 examens de foie, 9 viscères atteints, soit 1 %. De ce qui précède il résulte que ce pourcentage est au-dessous de la réalité.

RATS D'EAU.

Un autre grand réservoir de virus est constitué, en Russie, par le rat d'eau « *Arvicola amphibius* », rongeur de la famille des muridés, sous-famille des microtinés. Cet animal est recherché pour sa fourrure depuis 1926. C'est de cette époque que datent les cas de tularémie signalés en U. R. S. S. La région d'Ouralsk a fourni, à elle seule, un stock de peaux de 4 millions $\frac{1}{2}$, dont un million $\frac{1}{2}$ provenait du district de Tobolsk et un million de celui de Tomsk. Ces chiffres indiquent la chasse intense qui est faite au rat d'eau. Dans certaines localités, la moitié de la population pratique la chasse, seuls, les jeunes enfants, les femmes et les vieillards ne chassent pas. L'histoire des épidémies montre que leur éclosion survenait directement après le début de la chasse au rat d'eau et leur extinction après la disparition de ce rongeur.

Elle montre encore que l'infection frappe exclusivement les personnes ayant un contact direct avec les rats, autrement dit les chasseurs et ceux qui dépouillent le cadavre frais. Enfin, des examens de laboratoire ont démontré que le germe produisant la maladie chez l'homme et chez le rat n'était autre que le bac. tularensis.

ÉCUREUILS.

C'est chez l'écureuil terrestre « ground squirrel » que Mc Coy et Chapin découvrirent le microbe pathogène. On connaît un cas de contagion dû à la morsure d'un écureuil fouisseur « Citellus Richardsoni ».

COYOTTES.

Le coyotte (canis leste) ou loup de prairie, très recherché pour sa fourrure, est responsable de quelques cas de tularémie humaine. Il transmet la maladie, soit par morsure, soit par blessure accidentelle lors du dépouillement de l'animal, ainsi que le montre un cas de Kunkel. Etudiant la sensibilité du coyotte à l'infection, Parker et Spencer constatèrent que cet animal s'infecte à tout coup en mangeant des lapins ou des cobayes morts de tularémie. Le bacille de Mc Coy et Chapin a été isolé des glandes salivaires du coyotte, ce qui explique la contagion par morsure. Les loups de prairie étant de grands

destructeurs de lapins, il est normal qu'ils s'infectent souvent et, en fait, on voit la mortalité augmenter chez ces animaux quand une épizootie due à la tularémie existe chez les lapins.

HAMSTERS.

Au mois de mai 1929, Zarkhi découvrit la tularémie dans le cadavre d'un hamster. Des fragments de foie ou de rate, ensemencés sur milieu au jaune d'œuf, donnèrent une culture pure de bac. tulareuse. Fait assez curieux, le liquide amniotique ensemencé sur le même milieu donna naissance à des colonies de bac. tulareuse, au bout de 4 jours. Cette découverte de la tularémie chez le Hamster est très importante au point de vue épidémiologique, car cet animal est activement poursuivi par les paysans russes, parce qu'il nuit fortement aux cultures et que sa fourrure est très recherchée.

OPOSSUMS.

L'opossum chassé, lui aussi, pour sa peau peut contracter la tularémie. Dans l'observation de Mease que nous citons plus loin on constate qu'un homme eut la tularémie en se blessant lors du dépouillement d'opossums.

CAMPAGNOLS.

Une épizootie sur les campagnols de Californie « *microtus californicus aestuari* » fait penser à J. C. Perry, en 1928, qu'il s'agissait peut-être de tularémie ; celle-ci fut prouvée par l'inoculation à des rats, à des cobayes et à des souris blanches. Le microbe, isolé sur milieu au jaune d'œuf, était agglutiné par le sérum de malade convalescent de tularémie. Il n'a pas encore été signalé de cas humains dus au campagnol.

• RATS MUSQUÉS.

En juillet 1929, Green, Wade et Dervev constatent que les rats musqués sont très sensibles à l'infection expérimentale. A l'autopsie, ils constatent les lésions habituelles de la tularémie, mais plus marquées cependant que chez le lapin ou le cobaye. Aussi admettent-ils que, dans la nature, le rat musqué peut être atteint de tularémie. Un mois plus tard Schwartz confirme leur hypothèse en publiant l'observation de deux ouvriers qui avaient contracté la maladie en dépeçant un rat musqué.

MARMOTTES.

On connaît deux cas humains dont l'agent responsable est une marmotte « *marmotta flaviventer* ».

RATS COMMUNS.

En examinant systématiquement des rats pour la recherche de la peste, Dieter et Rhodes, à Los-Angeles, constatèrent la tularémie chez deux et peut-être trois cadavres de rats. Faisant alors des recherches expérimentales ils conclurent que 65 % des rats inoculés avec une dose constante de culture virulente de bac. tularense succombent à l'infection. Les lésions, ainsi que nous le verrons plus loin, ne sont pas caractéristiques, mais le foie ou la rate de ces animaux injectés à des cobayes reproduirent des lésions typiques de la maladie.

LEMMINGS.

Enfin il n'est pas prouvé que le lemming « *Myodes lemmus* » qui, en Norvège, descend en masses innombrables des hautes montagnes dans les vallées, ne soit pas un réservoir de virus de la tularémie. Thjotta, en est persuadé et cherche maintenant à prouver que certaines formes de la « fièvre du lemming » ne sont, en fait, que des manifestations de la tularémie.

MOUTONS.

Parker et Dade, cherchant à expliquer la cause de la mortalité dans certaines régions, à Hamilton, en particulier, de moutons parasités par les tiques, pensèrent qu'il s'agissait de tularémie. Ils injectèrent des

cobayes avec des tiques recueillies sur les moutons et avec des tissus extraits de moutons malades ou morts. Francis en partant des rates de ces cobayes isola le bac. tularense. Il prouvait ainsi la possibilité de l'infection du mouton dans la nature.

Déjà Mc Coy et Chapin, en 1911, avaient prouvé la possibilité de l'infection expérimentale du mouton. La mise en évidence du bac. tularense, dans le tissu de ce mammifère mort, posait le problème de la possibilité d'infection humaine par le maniement de cadavres infectés. La contamination de la main peut se produire par l'écrasement des tiques se trouvant dans la laine ou par le contact avec les excréments des tiques; les doigts peuvent se contaminer par une manipulation des tissus virulents. Enfin Geiger et Meyer ont signalé, en 1930, les deux premiers cas d'infection humaine par la manipulation des moutons morts.

BŒUFS.

Parker et Brooks, étudiant les conditions pathologiques de deux groupes de bétail d'un ranch, situé près de San Benito, en Californie, constatent que le sérum sanguin de certains bœufs jeunes parasités par des tiques agglutinait le bac. tularense à 1/40. La preuve de l'action du bac. tularense comme agent pathogène n'est pas certaine car, comme nous le verrons, la réaction d'agglutination obtenue est dans les limites normales d'agglutination croisée de l'abortus

et du bac. tularensis et, par conséquent, d'une valeur diagnostique douteuse.

CAILLES.

Francis remarqua un cas typique de tularémie chez un homme qui s'était piqué le doigt avec une esquille de l'os de l'aile d'une caille. Quelque temps après, Parker constata que des cailles « *Colinus virginianus* », tuées dans l'Etat de Montana, étaient infectées par le bac. tularensis. Des expériences ultérieures montrèrent que les cailles s'infectent facilement en mangeant des grains humectés avec une émulsion de sérum physiologique de foie ou de rate de cobaye mort de tularémie. De plus ces oiseaux sont fréquemment parasités par « *Haemaphysalis leporis-palustris* » que l'on trouve sur les lapins et qui, au laboratoire, peut transmettre la maladie d'un animal à l'autre.

On a suggéré que la tularémie pouvait être la cause des épidémies qui frappent certaines espèces de gibier à plumes, dans quelques régions des Etats-Unis. Le fait revêtirait une grande importance en raison du danger qui pourrait en résulter pour l'homme ; mais jusqu'à présent on n'a fait la preuve de la tularémie que chez la caille.

Animaux non réceptifs.

FAISANS.

Certains oiseaux semblent réfractaires. Green, Wade et Kelly ont inoculé la tularémie aux faisans et l'infection a évolué sans symptômes. Chez plusieurs oiseaux en expérience on a pu observer une agglutination positive à la dilution de 1/80, 1/160 et même 1/320 ; mais 26 jours, au plus, après l'inoculation, on ne pouvait plus retrouver le microbe. Il est probable que ces volatiles ont une immunité naturelle vis-à-vis de la tularémie.

PIGEONS.

Il en est de même pour les pigeons. Divers auteurs ont tenté de les contaminer par l'ingestion ou l'injection de foies et de rates de cobayes morts de tularémie : leurs expériences furent négatives.

MAMMIFÈRES DIVERS.

Certains mammifères semblent peu réceptifs. C'est ainsi que Mc Coy et Chapin, Francis et autres auteurs ont essayé de contaminer le chat sans succès. Le cheval, la vache adulte, le chien ne paraissent pas non plus capables de contracter la tularémie naturelle ou expérimentale.

* * *

Nous voyons donc que la distribution zoologique de la tularémie est très vaste. Les rongeurs forment la classe la plus importante et constituent le plus grand réservoir de virus ; et il est vraisemblable de penser que la liste actuelle des animaux réceptifs s'allongera grâce aux recherches de laboratoire.

CHAPITRE III

LES VECTEURS

Divers insectes sont capables de transmettre la tularémie soit à l'homme, soit aux animaux. A l'origine on croyait même que l'infection n'était due qu'aux piqûres de mouches, ainsi que l'indique son nom de « Deer-fly fever », (fièvre de la mouche du daim).

CRYSOPS DISCALIS.

On ne soupçonna tout d'abord qu'un tabanidé « *crysops discalis* ». C'est une espèce extrêmement répandue aux Etats-Unis, particulièrement dans l'Amérique septentrionale. Les recherches effectuées par Francis et Mayne montrèrent que des *crysops* recueillis dans la nature sur des chevaux et infectés secondairement au laboratoire sont capables de transmettre la tularémie.

Il résulte d'expériences de Francis que le *crysops* peut, après le repas infectant, transmettre la maladie dans la période qui s'étend approximativement entre le dit repas et le quatrième jour au maximum, l'insecte en question perdant ensuite son pouvoir pathogène.

Ces faits semblent prouver que le microbe ne se multiplie pas dans le crysops, et que celui-ci ne joue, dans la transmission de la tularémie, qu'un rôle de vecteur mécanique.

DERMACENTOR ANDERSONI.

C'est tout à fait par hasard qu'au printemps 1929, Parker et Dade découvrent le rôle d'une tique « *Dermacentor andersoni* ». Une mortalité importante ayant été observée chez les moutons de l'Etat de Montana, on pensa qu'il s'agissait de paralysie à tique observée chez l'homme et chez les animaux, dans divers pays. En réalité, il s'agissait d'une épidémie de tularémie chez le mouton, car, en même temps, il existait une mortalité élevée chez les lapins sauvages dont les cadavres étaient trouvés porteurs de tiques. La maladie apparaissait à la saison où les tiques des bois sont actives ; elle se manifestait dès que les animaux pâturaient dans les régions où les tiques sont nombreuses ; enfin le déplacement des animaux vers des zones non infectées amenait la régression de l'épidémie jusqu'à disparition complète.

Parker et Spencer sachant que la tique des bois peut transmettre à ses descendants, les « *Rickettsia rickettsi* » de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, pensèrent qu'il en était peut-être de même pour le bac. tularense. Ils démontrèrent que la transmission héréditaire du bac. tularense, à partir de la femelle adulte, est possible aux œufs, aux larves,

aux nymphes, mais ils n'ont pu retrouver le bacille chez la tique devenue adulte. Du travail de ces auteurs il ressort que la « transmission ne se fait pas dans tous les cas » (8 fois sur 15), que la « virulence du microbe transmis varie d'un cas à l'autre (dans certaines lignées l'infection s'éteint). Ces expériences nous montrent l'étendue du réservoir de virus dans la nature. Remarquons, en passant, que l'expérience qui précède constitue la première démonstration de la transmission d'une bactérie chez une tique.

On connaît des cas d'infection humaine par la tique. Ils surviennent généralement au laboratoire par piqûre ; mais Malcolm Pfunder a décrit le cas d'un fermier qui a contracté la maladie en enlevant des tiques à son cheval ; il s'était frotté les yeux sans s'être lavé les mains : une conjonctivite tularémique a été le résultat de cette imprudence.

DERMACENTOR OCCIDENTALIS.

Parker, Brooks, et H. Marsh démontrèrent la possibilité de la transmission de la tularémie par l'intermédiaire du « *Dermacentor occidentalis* ». En Californie et dans le Sud-ouest de l'Orégon, on trouve fréquemment cette tique sur les chevaux, les daims, les chiens, les moutons, les lapins ; on la trouve aussi parfois sur l'homme (Brumpt).

CIMEX LECTULARIUS.

La découverte de la transmission de la tularémie par les « Dermacentor » poussa les chercheurs comme Francis à déterminer si d'autres insectes ne servaient pas, dans la nature, de vecteur au bacille. Leurs recherches portèrent d'abord sur la punaise domestique « *Cimex lectularius* ». Ils constatèrent que celle-ci transmet la tularémie de souris infectées à souris saines. Les souris blanches qui mangent des punaises malades contractent la maladie et meurent dans une proportion de 70 %. Francis et Lake constatèrent que les excréments des punaises contenaient encore des bacilles virulents 120 jours après le repas infectant et, enfin, virent que des excréments exposés 46 jours à l'air, puis déposés sur un papier-filtre, pendant 20 jours, afin de les dessécher, contenaient encore du bac. tularense vivant et virulent. Pour que le « *Cimex lectularius* » ait pu conserver si longtemps des microbes vivants, il faut admettre que le bac. tularense ne souffre pas dans le corps de l'insecte mais au contraire s'y développe.

HAEMODIPSUS VENTRICULOSUS.

La transmission de la tularémie par la punaise étant prouvée, les mêmes auteurs se demandèrent quel pouvait être le rôle du pou. Constatant que chez les lapins sauvages morts de tularémie, il existait des

poux « *Haemodipsus ventricosus* », ils transportèrent ces parasites sur des lapins neufs : dans plus de 60 % des cas les lapins moururent de tularémie. La transmission de la maladie s'effectua ainsi dans trois séries successives par le transfert, à chaque série suivante, des « *Haemodipsus ventricosus* » de la série précédente. Ces expériences expliquent comment la tularémie existe toute l'année chez les lapins de l'Utah : les animaux se contaminent par les poux qui quittent les cadavres.

POLYPLAX SERRATUS.

Francis et Lake recherchèrent alors si le pou de la souris blanche, « *Polyplax serratus* », pouvait transmettre la maladie. Ils placèrent une souris malade couverte de poux en contact avec des souris saines. Celles-ci moururent de tularémie. Ces mêmes poux placés quelques instants sur une souris malade, puis recueillis, écrasés, dilués dans du sérum physiologique, et injectés sous la peau d'une souris causèrent sa mort par tularémie.

LYPONYSSUS ISABELLINUS.

Sur les souris blanches encore, les mêmes auteurs constatèrent que les mites suceuses de sang de l'espèce « *Lyponyssus isabellinus* », recueillies sur une souris malade, écrasées, émulsionnées avec de l'eau physiologique et injectées à des souris, leur communiquent la tularémie.

HAEMAPHYSALIS-LEPOSIS-PALUSTRIS.

Les cailles qui, comme nous le savons, peuvent transmettre la tularémie à l'homme, sont fréquemment parasitées par l' « *Haemaphysalis-Leposis-palustris* ». Il est fort probable que c'est ce pou qui leur fait contracter la maladie car on le rencontre aussi sur le lapin sauvage.

PUCES.

Les puces, qui jouent un rôle capital dans la transmission de la peste, ne semblent pas, jusqu'ici, devoir être incriminées.

Goloff, en Russie, a essayé de se faire piquer par des puces de rats d'eau malades. Ces insectes appartenant aux genres « *Ctenophtalmus* » et « *Ceratophyllus* » se sont refusés à l'attaque. Si ces puces ne piquent pas l'homme ne sont-elles pas du moins responsables du transport du microbe d'un rat à l'autre ? C'est une question qui demande une étude spéciale.

AUTRES INSECTES.

Des auteurs, comme Zarkhi, cherchent à savoir quel peut être leur rôle. Doit-on en Russie incriminer une tique « *Laelaps echinida* » de la famille des gramasiés ou des poux. C'est une étude assez difficile car les insectes abondent sur le rat d'eau, et il faut

trouver quel peut être l'ectoparasite qui sert de vecteur au virus.

Certains auteurs américains se sont demandé si le moustique ne serait pas responsable de cas de maladie chez l'homme et les animaux. La preuve n'en est pas encore faite.

Il est fort probable que bien d'autres insectes tels que les puces qui vivent sur l'écureuil ou sur le coyotte interviennent pour propager la maladie et nous ne sommes pas loin de penser que tous les insectes piqueurs s'attaquant à l'homme ou aux animaux, peuvent transmettre l'infection, soit d'une façon active, soit d'une manière mécanique indirecte.

CHAPITRE IV

MORPHOLOGIE

Le bac. tularensis est remarquable par son polymorphisme. Sur les milieux fraîchement ensemencés, il a généralement la forme d'un bâtonnet court (0,3 à 0,7 microns de long). Dans les vieilles cultures, il est parfois cocciforme, mais, quand les repiquages sont effectués sur des milieux neufs, il redevient bacilliforme. Il se présente très rarement avec des formes bipolaires. C'est un microbe strictement aérobic.

La température optimum d'accroissement est de 37°. Les milieux sur lesquels il pousse doivent avoir un Ph variant de 6,8 à 7,3. Il fait fermenter le glucose, la lévulose, la mannite et la glycérine, en donnant naissance à des acides, sans dégagement de gaz.

Il faut au microbe des milieux spéciaux que nous étudierons un peu plus loin, car il ne donne aucune culture sur les milieux usuels (gélose, bouillon, gélatine, pomme de terre ou lait).

Le germe se colore immédiatement, sur les étalements, par le cristal violet, l'aniline ou le violet de gentiane. Dans les réactions cellulaires, chez les animaux, il est bien mis en évidence par la méthode de

Giemsa, mais on ne l'a jamais trouvé dans les coupes anatomo-pathologiques humaines, sauf peut-être dans l'observation de Palmer et Hansmann que nous relaterons.

Le bac. tularense passe facilement à travers les filtres fins, ainsi que le montre une expérience de Francis, au cours de laquelle le microbe passa, trois fois sur huit, à travers une bougie Berkefeld qui retenait un petit staphylocoque.

Francis a encore démontré que le bac. tularense pouvait filtrer à travers la peau intacte. Expérimentant sur les cobayes, il montra qu'une culture déposée sur l'épiderme des animaux occasionne leur mort, en quelques jours, avec, à l'autopsie, des lésions caractéristiques de la maladie. Peut-être faut-il voir, dans cette constatation, l'explication de certaines affections de laboratoire et de certains cas à forme ganglionnaire pure.

Une solution (1/100) de formol du commerce à 37 % suffit pour détruire la virulence du microbe en 24 heures. Une solution de crésol à 1 % a la propriété de rendre une rate infectieuse inoffensive en deux minutes.

On peut conserver longtemps, au laboratoire, une culture ou des tissus infectés (sauf le foie), si on a la précaution de les placer dans de la glycérine chimiquement pure. Le virus conserve ainsi sa virulence pendant un mois à la température de la chambre, six mois à 10 degrés et un an à — 14 degrés.

Il est possible de perpétuer une souche virulente

pendant des années si on combine la glycérisation avec des passages à l'animal.

Le germe de Mc Coy et Chapin est relativement thermolabile : qu'il s'agisse de culture ou de tissu splénique, il suffit de le chauffer de 56° à 58° , pendant 10 minutes, pour le tuer.

Dans la nature le bac. tularensis subsiste 36 jours dans la peau des rongeurs placée à une température de 8 à 12° (Kniazewski et Berdnikof) ; à l'étuve on ne le retrouve plus après 5 ou 6 jours. Par contre, des excréments de tiques, exposés 46 jours à l'air, puis séchés 20 jours sur un papier buvard, sont encore virulents en injection sous-cutanée.

Comment poser le diagnostic bactériologique de tularémie en présence d'un malade ?

Quand la maladie commence à évoluer chez l'homme on prélève quelques centimètres cubes de sang au malade. On le défibrine, on le mélange à parties égales à du sérum physiologique et on injecte de quatre à huit centimètres cubes de mélange sous la peau de l'animal. En cas de tularémie, celui-ci meurt du quatrième au sixième jour. Il faut opérer le prélèvement de sang très tôt, car, après le douzième jour, les résultats sont toujours négatifs.

On peut aussi infecter l'animal en lui faisant une injection sous-cutanée de pus provenant d'un ganglion caséeux, mais cette inoculation n'est pas toujours positive et on compte un certain nombre d'échecs.

L'hémoculture peut être positive. On trouve l

microbe dans le sang, du troisième au sixième jour.

Simpson a eu une hémoculture positive jusqu'au douzième jour, mais, en principe, avec un peu de chance, on peut avoir des colonies microbiennes en ensemençant le sang sur milieu au jaune d'œuf ou sur milieu à la cystine (Francis).

Simpson a réussi, le premier, à isoler le germe directement en inoculant des milieux de culture avec du pus provenant d'un adéno-phlegmon axillaire.

Mais ces deux derniers moyens ne réussissent que rarement. Le mieux, en présence d'un cas suspect, est de faire l'inoculation à l'animal, comme nous l'avons dit.

Si, pendant la première semaine, la recherche directe du microbe a échoué, il faudra attendre la deuxième et même la troisième semaine pour faire la réaction d'agglutination du bac. tularensis par le sérum du malade. La question sera traitée plus loin.

Avec quels microbes peut-on confondre le bac. tularensis ?

Au point de vue morphologique, il existe quelques ressemblances entre le bacille de Yersin et celui de Mc Coy et Chapin. Le bac. tularensis est un micro-organisme immobile, non sporulé, cocciforme ou bacilliforme, suivant les cultures. Le bacille de Yersin est également cocciforme, plus grand que le bac. tularensis, mais également immobile et non sporulé. Tous deux sont strictement aérobies et ne se colorent pas par la méthode de Gram. Certes, l'analogie est grande et certains bactériologistes se sont demandé si

le bacille de la tularémie n'appartenait pas à la même famille que le bacille de la peste et si le micro-organisme de Mc Coy et Chapin n'est pas, à celui de Yersin, ce que les paratyphiques sont au bacille d'Eberth. Nous avons nettement l'impression qu'il s'agit de deux germes différents : le bacille pesteux poussant sur presque tous les milieux, alors que la culture du bac. tulareuse est très délicate à obtenir.

Les *Brucella* sont agglutinés par le sérum d'un malade atteint de tularémie et certains auteurs ont voulu rapprocher les deux germes. Mais nous verrons qu'il s'agit là d'un simple phénomène d'agglutination croisée et ce fait ne permet pas de placer le bac. tulareuse dans le même groupe que le mélitensis et l'abortus.

Des chercheurs, Reimann et Rose, en particulier, ont prétendu qu'il y avait de grandes analogies entre le bac. tulareuse et le « *bacillus pseudo-tuberculosis* », sous prétexte que les mêmes animaux sont réceptifs, que les lésions anatomo-pathologiques sont similaires, que les caractères morphologiques des deux organismes sont très proches ; ils ont voulu en faire un seul et même microbe, mais le bacille pseudo-tuberculeux cultive bien dans les milieux usuels, contrairement au bac. tulareuse.

Le bac. tulareuse est donc un microbe bien défini, ayant une morphologie propre, des caractères culturels spéciaux : son diagnostic bactériologique est donc relativement facile.

Milieux de culture.

Très difficile à cultiver le bac. tularense ne pousse que sur certains milieux.

MILIEU AU JAUNE D'ŒUF.

Le milieu qui permet à Mc Coy et Chapin d'isoler le microbe est à base de jaune d'œuf. On le prépare de la façon suivante : les œufs, fraîchement pondus, sont d'abord lavés à l'eau et au savon. Ils sont placés ensuite dans un panier en fil métallique. Le panier et son contenu sont plongés pendant quelques secondes dans de l'alcool à 95°. Au bout de ce temps, on retire le panier, on l'égoutte, puis on l'enflamme afin de faire disparaître la petite quantité d'alcool qui pourrait persister et pour assurer la stérilisation des coquilles.

Pendant qu'une personne ayant les mains propres tient un œuf par ses deux extrémités, un assistant, avec un couteau stérile, frappe la coquille en son milieu afin de la briser ; les blancs sont séparés des jaunes par passage d'une demi-coquille à l'autre ; on laisse « filer » les blancs alors que les jaunes sont recueillis dans un récipient stérile.

Le volume des jaunes est mesuré dans une éprouvette stérile. On ajoute alors une solution saline normale dans la proportion :

Eau salée	40 %
Jaune d'œuf.....	60 %

On mélange bien le tout ; on entube, en se servant d'un entonnoir stérile.

On place ensuite les tubes dans un porte-tubes de métal, en prenant soin que chaque tube soit séparé de l'autre d'au moins un centimètre ; on chauffe les tubes en position oblique, au bain-marie, la première demi-heure à 70° et la seconde à 72°. Il ne faut pas surchauffer car une surface vernissée apparaîtrait empêchant toute culture.

Après coagulation, des bouchons de caoutchouc recouvrent le coton qui fermait provisoirement les tubes qu'on place à l'étuve à 37°, pendant 3 à 4 jours.

Au lieu du bain-marie on peut se servir d'une étuve à vapeur en ayant soin de protéger les tubes du contact direct de la vapeur.

Une fois préparé le milieu doit être mou et la surface inclinée doit céder légèrement quand on promène le fil de platine ensementeur.

Les tubes doivent être conservés dans une chambre fraîche à l'abri de la lumière.

L'eau de condensation, dans laquelle le microbe pousse très bien, montre une réaction ayant comme Ph 6,8.

Le milieu en question est très bon pour l'identification du bac: tularense. Francis sur 13 ensemencements obtient 12 cultures. Sur six tubes les colonies poussent en 48 heures environ, sur les six autres on ne voit pas de colonies mais des tubes, de même mi-

lieu,ensemencés avec l'eau de condensation, donnent naissance à un grand nombre de colonies.

GÉLOSE.

On crut pendant longtemps que seul ce milieu convenait au bac. tūlareuse. Mc Coy lui-même l'affirmait. Francis rechercha si d'autres milieux ne pourraient pas être utilisés. Il essaya la gélose pure. Sur 66 tubes ensemencés, 8 seulement, montrent des colonies. Sur 5 des 8 tubes une simple colonie apparut, les 9^e, 10^e, 12^e, 18^e, et 25^e jours et dans les 3 autres plusieurs colonies du 6^e au 9^e jour.

Un repiquage sur gélose pure ne poussa pas. La gélose constitue donc un très mauvais milieu.

MILIEU AU BOUILLON DE BŒUF, PEPTONE, GÉLOSE, GLUCOSE.

Francis essaya alors dans le mélange :

Bouillon de bœuf Q. S. pour 100	
Peptone	1 %
Gélose	1,5 %
Glucose	1 %
Sérum de cheval stérilisé..	5 %

Les cultures poussèrent bien dans 30 % des cas environ. Il eut alors l'idée d'attoucher la surface de ce milieu avec un morceau stérile de rate de lapin, sans toucher à l'eau de condensation. (On met à l'étuve 48 heures pour vérifier la stérilité). Ces milieux se

sont montrés excellents. Des colonies apparaissent en 4 jours, en moyenne, dans 21 tubes sur 25ensemencés, soit une proportion de 84 %.

MILIEU A LA CYSTINE.

Poursuivant ses recherches il constata que la cystine rend les milieux favorables à la culture prolongée du bac: tularenses. Il met au point un milieu dont la préparation est la suivante :

Un bouillon frais de bœuf stérile contenant :

Peptone	1	%
Gélose	1	%
Chlorure de sodium.....	0,5	%

qui a une réaction au Ph 7,3 est mis en réserve.

Quelque temps avant l'emploi on ajoute :

Cystine	0,1	%
Glucose	1	%

On chauffe au bain-marie afin de liquéfier la gélose et pour stériliser la glucose et la cystine. On refroidit ensuite à 50°, puis on ajoute :

Sérum de cheval	5	%
-----------------------	---	---

Le milieu est alors mis en tube et incliné. On étuve 24 heures à 37°.

Les cultures poussent sur ce milieu dans une proportion de 97,4 %. Sur 39 tubes ensemencés Francis n'a qu'un seul échec. Les colonies mettent de 2 à 20 jours pour pousser, mais, en moyenne, 4 à 6 jours suffisent.

(Signalons que Simpson estime qu'on obtient des

cultures beaucoup plus luxuriantes quand on substitue le sérum humain au sérum de cheval.)

MILIEU AUX DÉRIVÉS DE LA CYSTINE.

Francis essaya aussi les dérivés de la cystine, les résultats sont un peu moins brillants. La proportion n'est que de 96,4 % (54 tubes sur 56). Là encore les colonies mettent 4 à 6 jours pour pousser.

Enfin, supprimant le sérum dans ce milieu, il constate que 13 tubes restent stériles sur 57 ensemencés, les colonies apparaissent en 5 à 7 jours en moyenne.

MILIEUX DIVERS.

Encouragé par les résultats acquis avec la cystine et ses dérivés, Francis pensa que d'autres acides aminés pourraient peut-être donner aussi de beaux succès. Le tryptophane, la tyrosine, l'hystidine, la phénylalanine, la leucine, la lysine, furent successivement ajoutés à un bouillon de bœuf, peptoné, gélosé, dans la même proportion de 0,1 %. Il échoua dans cette série d'expériences.

Francis pensa alors que la molécule soufrée de la cystine avait favorisé ses expériences antérieures. Il expérimenta d'autres produits chimiques ayant une molécule soufrée : le sulfite et le bisulfite de soude, les sulfates d'ammonium, de magnésium, de potassium, dans des proportions variant de 0,02 à 1 %. Il n'eut pas une seule culture.

En résumé, les milieux contenant un fragment de rate fraîche de lapin ou de cobaye, du jaune d'œuf, de la cystine et ses dérivés sont favorables à la culture du bac. tularense.

Agglutination

L'agglutination du bac. tularense par le sérum d'un malade est un des meilleurs moyens de diagnostic de la tularémie. De même que dans la fièvre typhoïde, les agglutinines n'apparaissent dans le sang qu'au bout d'un certain temps.

Francis, entre autres, a montré que les agglutinines sont absentes pendant la première semaine de la maladie. Il est donc inutile de faire des recherches d'agglutination pendant cette période. A partir de la deuxième semaine les agglutinines font leur apparition et on a une agglutination à la dilution moyenne de 1/20.

Au cours de la troisième semaine, le taux des agglutinines s'élève graduellement et atteint son maximum au bout de 21 jours environ. A ce moment l'agglutination est sensible aux taux de 1/1280 à 1/2560. Ce taux maximum persiste jusqu'à la septième semaine, puis décroît ensuite graduellement, jusqu'à la fin de la première année. A cette époque le titre moyen de dilution à laquelle l'agglutination a lieu est de 1/160.

L'expérience montre qu'après une attaque de tularémie les agglutinines ne disparaissent jamais com-

plètement ; une rechute ne tend pas à élever le taux d'immunité acquis par l'attaque précédente.

Au bout de 10-15 ans on peut encore faire le diagnostic rétrospectif de tularémie par la réaction d'agglutination. On trouve alors une réaction positive au taux de 1/40 à 1/160. C'est ainsi que Francis put affirmer un cas de tularémie survenu 24 ans plus tôt chez un jeune homme dont le sérum agglutinait le bac. tulareuse à 1/160. Pour les malades d'Ancil Martin on put faire le diagnostic de conjonctivite tularémique, 18 ans après leur infection. La séro-agglutination permit encore à Mc Coy d'identifier à la tularémie les épidémies de lymphangites pestiformes russes. C'est ainsi, enfin, que Zarkhi prouva que les épidémies d'Astrakan, en 1926, et d'Obsdorsk, en 1928, étaient bien dues au bac. tulareuse.

Francis et Alice Evans ont remarqué que les sérums de convalescents expérimentaux agglutinent, presque toujours, le melitensis et l'abortus, de même qu'un sérum de convalescent de fièvre de Malte agglutine faiblement le bac. tulareuse. Il y a là une analogie avec les bacilles d'Elberth et paratyphiques. C'est le taux d'agglutination le plus élevé qui pose le diagnostic, mais il est des cas où les titres d'agglutination sont à peu près égaux. On tranchera alors la question par l'épreuve de l'absorption des agglutinines.

Francis conclut qu'il est prudent, lorsque le laboratoire reçoit un sérum en vue de la recherche de la tularémie, de penser aussi à la fièvre ondulante.

Francis recherchant l'agglutination du bac. tularense par les sérums de malades atteints de mélitococcie, constate que 3 sérums sur 8 ont agglutiné le bac. tularense au taux de :

80	contre	2.500	pour	abortus
20	contre	1.280	pour	mélitensis
10	contre	640	pour	abortus

Par contre, Burnet reprenant les expériences de Francis n'a eu que des échecs. Sur 12 sérums de fièvre méditerranéenne actifs sur le mélitensis (de 400 à 1.000) aucun n'a agglutiné le bac. tularense, même à 1 pour 20.

Francis constate que les sérums tularémiques agglutinent les brucella dans une proportion de 37 % et se demande si les sujets n'auraient pas été infectés antérieurement par le mélitensis ou l'abortus.

En somme, il s'agit d'une agglutination secondaire par des sérums de titre très élevé. On la met en évidence surtout avec des sérums provenant d'animaux hyperimmunisés. Une agglutination secondaire à titre notable, par des sérums de malades, est très rare. Dans ces cas particuliers il est possible que l'on tombe sur des sujets marqués de l'empreinte de la tularémie ou de la fièvre de Malte.

Poursuivant ses expériences sur d'autres microbes, Francis ne constata aucune agglutination, même à 1/10, par des sérums tularémiques de haut titre pour l'Eberth, les paratyphiques A et B, le bacille de Yer-

sin, les Schiga-Flexner-Hiss, les pneumocoques, les méningocoques, le protéus X 19.

L'agglutination des brucella, par le sérum des malades tularémiques, est comparable à l'une de ces actions agglutinantes non spécifiques, par divers sérums de maladies fébriles, dont Ch. Nicolle et Comte ont donné le premier exemple lorsqu'ils ont signalé l'agglutination du mélitensis par le sérum des malades atteints de typhus exanthématique.

Cette agglutination des brucella par le sérum des tularémiques présente un intérêt théorique plutôt que pratique. En effet, les recherches de Martel, de Tanon, de Reynaud, d'Anglada ont montré que le bac. mélitensis était très souvent agglutiné par le sérum des malades atteints de différentes affections fébriles : la fièvre typhoïde, la tuberculose, le kala-azar, par exemple.

Nous savons aujourd'hui que, pour interpréter correctement ces phénomènes d'agglutination non spécifique, il faut tenir compte de l'inégale sensibilité des couches de brucella vis-à-vis des sérums normaux ou pathologiques et, surtout des caractères du type Paramélitensis, dont les suspensions en eau physiologique sont agglutinées par les sérums normaux et même spontanément agglutinables.

Dans la pratique, si l'histoire clinique d'un malade ne donne pas, avec évidence, la provenance de l'infection, on fera bien de faire la réaction agglutinante en même temps sur le tularense, le mélitensis et l'abortus, le titre le plus fort donnant le diagnostic. Si les

titres d'agglutination sont à peu près égaux on tranchera la question par l'épreuve de l'absorption des agglutinines.

Animaux de Laboratoire.

Il est intéressant, dans toute étude de maladie, d'avoir à sa disposition des animaux réactifs qui permettent, par passages successifs, de recueillir le microbe à l'état de culture pure. Les animaux habituels de laboratoire sont sensibles à l'affection tularémique.

LE COBAYE.

On peut contaminer le cochon d'Inde, soit en lui faisant ingérer des tiques ou des fragments d'organes infectés, soit en lui frottant la peau du ventre, préalablement rasée et scarifiée, avec un morceau de foie ou de rate d'animal mort, soit en lui injectant, sous la peau, une suspension en sérum salé de microbes virulents obtenus par culture ou de fragments d'organes broyés dans un sérum physiologique, soit enfin en le faisant piquer par des insectes vecteurs « *crysops discalis* », « *dermacentor andersoni* », « *cimex lectularius* », « *haemodipsus ventriculosus* », etc.

Par injection sous-cutanée, la mort survient en 4 à 6 jours. A l'autopsie, on constate une tuméfaction des ganglions inguinaux, qui sont caséeux. Le foie et la rate sont légèrement hypertrophiés et présentent à leur surface de nombreux petits foyers de

nécrose. Ces foyers, d'un blanc jaunâtre, sont parfois si petits qu'il est nécessaire de les examiner à la loupe. Il arrive parfois qu'un animal succombe dans le temps indiqué sans présenter les lésions anatomo-pathologiques caractéristiques. Dans ce cas, il faut inoculer un autre animal avec un fragment de foie ou de rate et, généralement, après ce deuxième passage les lésions apparaissent nettement.

Si on infecte l'animal par friction de la peau abrasée avec un fragment de foie ou de rate, la mort doit survenir en une semaine avec la production des lésions décrites ci-dessus dans les ganglions, le foie ou la rate.

Des fragments infectieux placés dans le sac lacrymal d'un cobaye occasionnent sa mort en 5 jours. Les lésions nécropsiques sont caractéristiques.

LE LAPIN DOMESTIQUE.

C'est aussi un animal très réceptif. Aussi sensible que le cobaye, il meurt en quatre à six jours avec les mêmes lésions anatomiques. Un fait curieux est à signaler, c'est que, malgré la grande sensibilité de cet animal, on n'a jamais cité d'épizootie à bac. tularense chez les lapins élevés dans un clapier.

LA SOURIS BLANCHE.

Elle est aussi sensible que le cobaye et le lapin. La mort survient en 3 à 5 jours. Les lésions anatomiques sont celles observées chez le cochon d'Inde.

LE RAT MUSQUÉ.

C'est peut-être l'animal le plus sensible à la tularémie. Chez lui les lésions sont très nettes et plus visibles que chez le cobaye, mais ce n'est malheureusement pas un animal qu'on rencontre dans tous les laboratoires.

LE RAT GRIS OU COMMUN.

Ce n'est pas un bon sujet pour la recherche de la tularémie. Bien que l'injection intra-péritonéale d'une suspension de culture tue le rat en 48 heures, on ne trouve à l'autopsie aucune lésion caractéristique.

* * *

Nous voyons donc que les principaux animaux de laboratoire sont très réceptifs à l'infection tularémique et que certains permettent au clinicien, comme au bactériologiste, de faire le diagnostic sûr, en moins d'une semaine, de la maladie de Francis.

Infections de Laboratoire.

Le bac. tularensis est, sans aucun doute, le microbe qui présente, pour le personnel de laboratoire, le plus de danger.

Le microbe semble plus dangereux que le mélitensis, qui a pourtant la mauvaise réputation de donner

très facilement la fièvre ondulante aux manipulateurs.

Comment peut-on se contaminer au laboratoire ?

L'autopsie des animaux morts, la manipulation des tissus infectés, le contact avec les sécrétions nasales ou urinaires des lapins, l'écrasement des tiques dont le suc abdominal est particulièrement virulent, on le sait, la pollution des mains, sont les agents connus de l'infection.

Par quelles voies le microbe peut-il s'introduire dans l'économie ?

Parker les résume ainsi : inoculation par la peau, introduction dans l'œil de matériaux infectieux, contamination de la bouche, ingestion de produits bacillifères, enfin piqûres de tiques. Il faut tenir compte en outre des morsures des animaux malades : on a trouvé des bacilles dans les glandes salivaires de plusieurs espèces animales et les cas de contagion par morsure ne sont pas rares.

Parker et Spencér nous donnent une étude de quelques cas d'infection de laboratoire. Dans leur observation, ils affirment que toutes les précautions ont été prises pour préserver le personnel de la tularémie : port de gants de caoutchouc ou de cuir, manipulation des tiques avec des pinces, lavage ultérieur des mains suivi d'une désinfection, attouchement à la teinture d'iode de toutes les ulcérations cutanées, désinfection des instruments et des tables d'autopsie.

Les précautions prises devaient rendre impossible,

semble-t-il, toute infection de laboratoire. En réalité, sur huit opérateurs, six ont pris la maladie.

* * *

De ce qui précède, il résulte que le microbe en question est très dangereux en tant qu'agent d'infection de laboratoire et c'est pour cette raison que les Anglais disaient en 1922, après quatre cas d'infection de laboratoire au Lister Institut : « Il est inadmissible de persister à conserver ce dangereux microbe dans la collection nationale. »

Au point de vue symptomatique, cette infection spéciale affecte la forme typhoïde décrite par Francis. Nous ferons plus loin la description clinique de cette forme.

Ajoutons que sur une trentaine de cas observés jusqu'ici, on ne connaît qu'un seul cas mortel.

CHAPITRE V

FORMES CLINIQUES

Francis, étudiant un certain nombre de cas de tularémie, distingua quatre grandes formes cliniques savoir :

La forme ulcéro-ganglionnaire ;

La forme ganglionnaire pure ;

La forme oculo-ganglionnaire ;

La forme typhoïde.

Nous allons successivement étudier chacune de ces modalités cliniques et nous dirons quelques mots sur certaines manifestations éruptives de la maladie.

Forme ulcéro-ganglionnaire

C'est la forme la plus commune : on la rencontre dans 80 % des cas environ. C'est généralement en préparant des animaux que les malades s'infectent, mais on connaît des cas dus à la morsure du coyote, à la piqûre d'une mouche ou d'une tique (l'observation de Withington citée plus loin en est un exemple typique). Enfin on a rapporté des infections contractées au marché, chez des personnes manipulant les lapins ou les peaux (bouchers, tanneurs, fourreurs, etc.).

La période d'incubation varie de deux jours à une semaine ; en moyenne elle dure de 3 à 4 jours, mais nous citons dans nos observations le cas d'un client de J. A. Mease qui tomba malade 24 heures après avoir dépouillé des opossums malades.

Le début est brutal, frappe le patient pendant son sommeil ou au milieu de son travail. La maladie est souvent annoncée par un frisson intense qui survient sans symptômes prémonitoires. Peu à peu s'installent de la fièvre (40°), des frissons répétés, des sueurs profuses, une céphalée pénible, des douleurs lancinantes dans le dos et les extrémités, parfois des vomissements ou des nausées, enfin une prostration marquée. Beaucoup de malades ont du délire pendant la période fébrile.

Généralement, dans les 48 heures qui suivent ce début, le patient se plaint d'un empâtement des ganglions tributaires de la région cutanée atteinte. A signaler que le malade consulte, non pour la lésion initiale, mais pour l'engorgement ganglionnaire secondaire.

La lésion primaire siège surtout aux doigts ou à la main : ce sont ces parties qui sont le plus exposées à être blessées. Elle se manifeste ordinairement, au début, par une papule rouge, douloureuse. Bientôt le centre se nécrose et s'élimine. Il reste alors une petite ulcération, nettement circonscrite, surélevée, avec un bord rouge en saillie et une base gris rougeâtre. Cette ulcération guérit très lentement. On a remarqué que l'incision retarde cette guérison et,

même, donne lieu à une exacerbation de tous les symptômes fonctionnels et généraux. Cette ulcération est généralement assez visible, mais on a rapporté des cas où une loupe a été nécessaire pour la mettre en évidence.



FIG. 1.— D'après Simpson.

Entre la lésion primitive et l'empâtement ganglionnaire on observe souvent des traînées rouge vif de lymphangite ascendante ; siégeant sur ces traînées de lymphangite, on trouve parfois des nodules fermes, mobilisables, qui peuvent suppurer. Ces nodules peuvent simuler des nodules sporotrichosiques, d'où confusion possible avec la sporotrichose.

L'empâtement ganglionnaire siège toujours dans les ganglions régionaux. Par ordre de fréquence, on les voit surtout dans les régions axillaires, épitrochléennes, inguinales, cervicales. Dans quelques cas, rarissimes, on voit s'enflammer des ganglions non

tributaires de la région ; ce sont des cas explicables sans doute par une embolie microbienne lymphangitique. La masse d'abord dure et sensible se ramollit peu à peu, fluctue, la peau devient rouge avec traînées rougeâtres excentriques, le revêtement cutané s'ulcère et, si une incision chirurgicale n'est pas pratiquée, on observe une ouverture spontanée donnant issue à un pus épais, jaunâtre. L'écoulement dure parfois très longtemps mettant parfois des mois à se tarir. Cette évolution vers la suppuration se rencontre dans 50 % des cas environ. Assez souvent, les ganglions restent tendus et fermes pendant plusieurs mois, puis, peu à peu, leur volume régresse pour reprendre très lentement leur dimension normale.

L'examen du sang, pendant la maladie, montre une légère anémie globulaire (4.000.000 globules rouges environ) et une leucocytose de moyenne intensité (10.000 à 11.000) se répartissant en :

Polynucléaires	58 à 60 %
Lymphocytes	28 à 35 %
Mononucléaires	6 à 12 %
Eosinophiles	1 à 2 %

Pendant la maladie le patient présente une forte chute de poids (5 kgs. en un mois (Mc Kee), 7 kgs. en 8 jours (Brown W. C. et Brown C. P.). La convalescence est très longue. Le malade reste longtemps affaibli, asthénisé, se fatiguant vite. Le retour au poids normal est très lent.

Forme ganglionnaire pure.

Ce type est beaucoup moins fréquent que le précédent. Il peut se superposer à lui, en ce sens que l'on retrouve les mêmes symptômes généraux, les mêmes signes cliniques, les mêmes évolutions, mais on ne voit pas de lésion primitive. Un examen très attentif ne permet de déceler ni la moindre papule ni la plus petite ulcération. Nous savons que le bac. tularense peut traverser la peau intacte des cobayes sans laisser de trace de son passage à travers le revêtement cutané; c'est le type ulcéro-ganglionnaire sans ulcération.

Forme oculo-ganglionnaire

Le troisième type clinique de la tularémie, la forme oculo-ganglionnaire est bien moins fréquent que les deux autres. Les sources d'infection sont encore la manipulation des lapins sauvages; l'écrasement entre les doigts d'une tique ou d'une mouche infectieuse. On cite un cas dû à la projection, dans l'œil, de bile provenant d'une marmotte; enfin dans certains cas, le mode de contagion n'a pu être établi.

C'est le malade qui est généralement responsable de son affection, car il se contamine en se frottant les yeux avec des doigts malpropres.

Après une période silencieuse, variant de 24 heures à 10 jours, l'invasion est brutale. Les paupières commencent à gonfler et deviennent douloureuses. Une céphalée tenace et vive, des frissons, de la fièvre, des vomissements accompagnent ce début.

En même temps que l'œdème des paupières, apparaît un douloureux empâtement ganglionnaire régional. Les ganglions pré-auriculaires parotidiens, sous-maxillaires et cervicaux, en particulier, augmentent de volume et se ramollissent. Si le patient est vu à ce moment, le médecin constate sur la conjonctive,

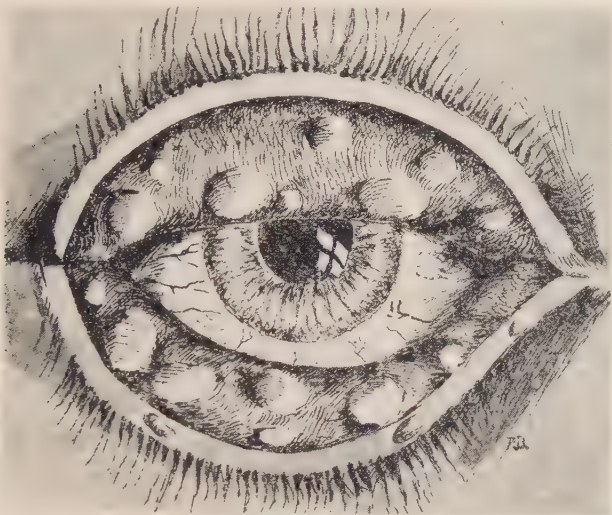


FIG. 2.— D'après Vail.

rouge vif, de la paupière, de petites ulcérations jaunes discrètes. Le Dr Vail Sr, dit d'une façon pittoresque : « Cela ressemble à des pois jaunes sur un morceau d'andrinople rouge ». D'une façon générale, la cornée n'est pas atteinte, et la conjonctive bulbaire n'est pas envahie. Cependant, dans deux cas, des ulcérations banales de la conjonctive bulbaire ont été décrites et, dans un autre cas, on y a découvert des nodules.

Il y a peu d'écoulement ; il est suffisant toutefois

pour coller les cils. Le malade se plaint de douleurs vives dans l'œil. Peu à peu les petites ulcérations tendent à devenir nodulaires, puis se couvrent d'une mince membrane. A partir du 17^e jour, on trouve constamment cet aspect clinique.

La conjonctivite dure cinq semaines environ, l'œdème rétrocede graduellement et les nodules disparaissent sans laisser de trace. Mais plusieurs mois plus tard, on peut encore voir une conjonctive rouge, surtout dans son repli rétro tarsal. Les ganglions peuvent soit disparaître, peu à peu, soit évoluer vers la suppuration.

Au point de vue bactériologique, il est prouvé que l'affection est due au bac. tularense, mais on n'a jamais rien pu faire pousser par ensemencement direct, si ce n'est des microbes banaux d'infection secondaire tels que le xérosis bacillus, le streptocoque ou le staphylocoque. Pour mettre le germe en évidence, il faut procéder au passage à l'animal, qui permet d'obtenir le microbe en culture pure.

Forme typhoïde.

Cette forme assez rare de la maladie frappe surtout le personnel de laboratoire ; son diagnostic exact ne peut être réellement posé que par les réactions d'agglutination.

On ne sait pas généralement quelle est la porte d'entrée du microbe. On n'ignore pas que le responsable est un animal infecté, mais on n'arrive pas à

élucider comment l'affection gagne l'homme. Est-ce par la peau ? C'est probable, mais non certain. Dans trois cas signalés par Parker on ne retrouva rien qui pût expliquer l'étiologie. Pour ce dernier l'infection n'a pu être produite que par la manipulation d'un lapin malade qui poussa des cris prolongés. Ce lapin mourut sept jours après avec des lésions pulmonaires. Il faut admettre que ses poumons étaient fortement infectés, une semaine avant sa mort, et que la contamination des assistants aurait eu lieu par la voie pulmonaire.

Le début est brutal et l'expérimentateur est occupé à son travail quand il ressent les premiers symptômes de la maladie caractérisée par du tephos, une sensation de prostration, une insomnie marquée, une céphalée constante, une photophobie importante, des frissons secouant le malade, une constipation opiniâtre et, enfin, une perte complète de l'appétit.

Après deux ou trois jours de fièvre aux environs de 39-40°, il y a une rémission de la température, avec amélioration de tous les symptômes. Bien souvent, le malade et le médecin pensent qu'il s'agit d'une fièvre éphémère. Le patient veut se lever et reprendre ses occupations quand brusquement la fièvre reparaît en s'accompagnant de son cortège de signes fonctionnels.

Ce qu'il y a de remarquable dans cette forme clinique, c'est que jamais on ne trouve d'empâtement ganglionnaire, ni de lésions cutanées ou muqueuses, permettant la localisation de la porte d'entrée.

La fièvre persiste^e pendant une à trois semaines puis rétrocéde. La chute de la température a lieu soit brusquement, soit en lysis.

Le diagnostic est à faire avec les angines, car on a trouvé parfois, au début de l'infection, une gorge avec tuméfaction légère, d'une ou des deux amygdales. Le rhino-pharynx lui-même est touché. Cette localisation du bac. tularense n'aurait rien d'étonnant, car nous savons que de nombreuses maladies contagieuses débutent par une angine. Il serait intéressant de voir si la gorge des malades contient ou non du microbe et si l'angine est une manifestation de la maladie ou si, au contraire, elle n'est qu'un épiphénomène s'ajoutant au tableau clinique classique.

La convalescence est généralement très longue. Le sujet reste asthénisé et est exténué au moindre effort. Le retour au poids normal (le patient a pu perdre plusieurs kilos) est très lent. Ici encore la formule sanguine montre une anémie légère et une lymphocytose moyenne (10.000 à 15.000).

Les rechutes sont rares. On considère la tularémie comme immunisant contre une attaque ultérieure, cependant les médecins et bactériologistes qui sont constamment capables d'être contaminés, peuvent avoir plusieurs atteintes. C'est ainsi que Parker et Spencer citent les rechutes de deux médecins, 8 et 10 mois, après leur infection primitive. Ces cas furent d'ailleurs de courte durée et moins graves que l'infection primitive. Elles durèrent respectivement 9 et 10 jours.

Manifestations éruptives de la tularémie.

En dehors des nodules lymphangitiques que l'on trouve assez souvent dans la forme ulcéro-ganglionnaire et dont l'aspect rappelle celui de la sporotrichose, il existe d'autres manifestations cutanées de la tularémie.

Parker et Spencer citent le cas d'un malade atteint d'une infection de laboratoire qui présenta, 8 jours après le début de la maladie, une éruption qui débuta derrière l'oreille, s'étendit graduellement à la face dorsale des mains, des poignets et des doigts et, à un degré moindre, sur les avant-bras et les bras. Cette éruption consista en petites papules rouges, surélevées, d'un demi-centimètre environ de diamètre. La peau desquama sur les foyers d'éruption.

Dans un autre cas de Parker et Spencer, des petites pustules suivies de desquamation apparurent sur le dos et les bras.

Dans des cas signalés par Simpson, on voit des lésions acnéiformes, très vastes, s'étendant chez un malade sur le bras et le cou et, chez un autre, sur le scrotum, les cuisses et l'abdomen. Ces éruptions apparaissent dans la première semaine de la maladie ; elles disparaissent en quelques jours ou en quelques semaines sans laisser de trace.

On a cité un cas où les lésions cutanées simulaient un érythème polymorphe.

Enfin Watts signale une éruption d'urticaire.

* * *

Depuis la classification de Francis, d'autres auteurs américains ont décrit de nouvelles variétés de la maladie. C'est ainsi que l'on a distingué des formes affectant les voies biliaires, d'autres à prédominance de symptômes gastro-intestinaux (Murphy), d'autres avec complications pulmonaires (Sante), d'autres encore à réaction péritonéale, le liquide ascitique contenant du bac. tularense (Fulner), d'autres enfin avec pleurésies ou avec péricardite (séquelles tardives). Netherton a signalé un cas avec prédominance des lésions cutanées chez une femme qui, ayant une brûlure à un doigt, s'est contaminée en dépouillant un lapin. Enfin, tout dernièrement (septembre 1931), Haizlip et O'Neil ont relaté le cas d'une méningite à tularense. Il semble donc que beaucoup de manifestations cliniques de la tularémie ne peuvent plus être maintenues dans l'ancienne classification.

Aussi proposons-nous une classification nouvelle et plus générale, en cas évoluant :

- 1° avec ou sans lésion primitive ;
- 2° avec ou sans réaction ganglionnaire ;
- 3° avec ou sans manifestation cutanée ;
- 4° avec ou sans atteinte des séreuses.

Certes cette division comme toutes les classifications est quelque peu arbitraire ; mais il semble qu'elle a, sur celle de Francis, l'avantage de présenter des cadres moins étroits et de situer plus rapidement le cas envisagé.

CHAPITRE VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La lésion primitive de la tularémie offre le caractère d'une inflammation nodulaire à type subaigu. Sa base montre une infiltration cellulaire nette, avec prédominance de mononucléaires (lymphocytes, cellules endothéliales et plasmiques). Occasionnellement on peut voir une cellule géante. On observe une hyperplasie endothéliale des capillaires dont la lumière peut être complètement oblitérée dans quelques cas. L'infiltration péri-vasculaire des lymphocytes est surtout nette sur les bords de la lésion.

Goodpasture et House font remarquer que la base de l'ulcération primaire est constituée par une base nécrosique dont l'aspect rappelle la caséification de foyers de nécrose du tissu lymphatique. Autour de la masse caséuse, existe une zone de lymphocytes polynucléaires et de cellules endothéliales. Au delà, on trouve une diapédèse mononucléaire provenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

L'aspect microscopique de la lésion primaire est donc celui d'une inflammation nodulaire subaiguë.

L'étude microscopique des lésions conjonctivales

n'a pas été faite. Sattler excisa bien un petit nodule de la conjonctive bulbaire qui apparut cinq semaines après le début de la conjonctivite ; l'examen histologique montra une inflammation nodulaire à type subaigu sans cellules géantes, mais une portion de ce nodule injectée à un cobaye ne reproduisit pas la maladie.

Les constatations nécropsiques nous indiquent que les lésions tularémiques existent surtout dans les ganglions régionaux, la rate, le foie et les reins. Francis et Callender démontrent, les premiers, que la lésion, chez l'homme, affecte un caractère subaigu, approchant la chronicité. Sauf dans le cas fatal suraigu décrit par Simpson (évolué en 4 jours et 7 heures), les lésions sont nettement différentes des manifestations aiguës trouvées chez les animaux, ce qui semblerait indiquer la résistance et l'immunité de l'homme.

GANGLIONS LYMPHATIQUES.

Les lésions sont caractérisées par des foyers de nécrose à la périphérie desquels on voit une zone de tissu à granulation épithélioïde et fibroblastique. Dans ce tissu périphérique on voit souvent des cellules géantes polynucléaires dans les lésions plus évoluées.

On ne retrouve aucune cellule géante dans les cas rapidement fatals de Bardon et Berdez, de Goodpasture et House, de Palmer et Hansmann, de Bunker

et Smith et enfin de Simpson. Les capillaires des ganglions lymphatiques montrent une hyperplasie endothéliale marquée, avec oblitération occasionnelle. L'architecture normale des ganglions est détruite. On constate souvent une phagocytose de globules rouges et de cellules lymphoïdes par les grands mononucléaires. Bien que d'ordinaire on ne voie aucun germe au centre de la région, Palmer et Hansmann ont remarqué deux cellules endothéliales contenant des petits corpuscules pâles dont l'aspect rappelait celui du bac. tularense.

RATE.

Au point de vue macroscopique, la rate se présente légèrement hypertrophiée, congestionnée, de consistance ferme ; sous la tunique fibreuse on constate un semis de petites granulations blanc jaunâtre. A la coupe on a ce même aspect piqueté. Ces foyers de nécrose sont parfois si abondants qu'on a l'impression que la majeure partie du parenchyme a subi la transformation caséuse. A l'examen microscopique les lésions spléniques offrent le même aspect anatomopathologique que les lésions ganglionnaires. On observe généralement une hyperplasie réticulo-endothéliale marquée, avec une diminution du nombre des lymphocytes dans les corpuscules de Malpighi. Dans les lésions aiguës, on voit souvent de très nombreux polynucléaires, un dépôt très grand de fibrine,

parfois une surcharge graisseuse dans l'endothélium des vaisseaux.

FOIE.

A l'ouverture de l'abdomen on constate que le foie se présente souvent avec l'aspect de dégénérescence graisseuse. La tranche de section nous montre, comme dans la rate, des petits foyers de nécrose ; l'aspect microscopique est celui observé plus haut. La vésicule biliaire et les canaux excréteurs ne sont généralement pas touchés.

POUMONS.

A l'autopsie, l'aspect des poumons peut varier. Tantôt ils paraissent sensiblement normaux, tantôt ils nous montrent quelques petits foyers se détachant en un fond légèrement congestif. C'est la disposition la plus souvent observée. Parfois, dans des cas très rares, on voit un foyer de broncho-pneumonie (Palmer et Hansmann). L'examen microscopique nous montre, ici encore, la lésion nodulaire caractéristique avec son centre caséeux, ses bords contenant des cellules endothéliales et, parfois, quelques cellules géantes et enfin sa périphérie avec une couronne de mononucléaires.

REINS.

Les reins ne sont généralement pas augmentés de volume ; ils peuvent présenter de petits foyers nécro-

tiques. La lésion microscopique est analogue à celle de la rate. Les capillaires contiennent souvent de grands mononucléaires. On voit souvent une dégénérescence graisseuse dans les tubuli contorti et les anses de Henle.

* * *

Nous voyons donc que les lésions sont surtout marquées dans les ganglions lymphatiques, le foie et la rate. Les lésions offrent un caractère infectieux subaigu. Certains anatomistes ont confondu le nodule tularémique avec la granulation tuberculeuse.

Certes la similitude est grande et le diagnostic microscopique, s'il n'est appuyé par des considérations cliniques, pourra être hésitant.

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC

La tularémie est soupçonnée par la constatation de la lésion primaire et de l'adénopathie régionale évoluant chez un sujet févreux, asthénisé, amaigri, qui a manipulé des animaux, ou qui a été piqué par un insecte ; mais, seuls, les examens de laboratoire apportent les certitudes requises.

SYMPTOMES GÉNÉRAUX.

Avec quelle maladie peut-on confondre la maladie de Francis ?

Dans la grippe nous avons une céphalée intense, une courbature généralisée, des douleurs dans les lombes et les membres, une asthénie marquée, mais la notion épidémicité enlève le doute et l'évolution impose le diagnostic.

L'embarras gastrique peut, parfois, prêter à confusion à cause des signes généraux, mais l'évolution tranche vite la question.

La variole, au début, peut en imposer avec ses

symptômes d'infection grave, mais l'apparition de pustules varioliques pose le diagnostic.

En raison de la brusque invasion du typhus exanthématique avec de la lassitude, de la céphalée, de la rachialgie, de la courbature, des frissons, des vomissements, une fièvre à 40°, un abattement et une prostration considérables, on peut parfois poser un diagnostic hésitant ; mais, vers le quatrième ou le cinquième jour, l'éruption à type morbiliforme ne peut plus induire en erreur.

Le typhus récurrent avec son début brutal, son frisson violent, ses douleurs vives, sa céphalée intense, sa sensation de lassitude, son anorexie absolue, ses nausées, ses vomissements, peut faire penser à un début de tularémie, mais la percussion de la rate qui est énorme et la terminaison par crise, l'apyrexie suivie d'une rechute, à peu près constante, ne permettent pas de se tromper.

Forme ulcéro-ganglionnaire.

Lors de l'apparition de l'ulcération primitive et de la réaction ganglionnaire secondaire, l'erreur la plus commune est de penser à une infection à streptocoques. Un seul étalement du pus de l'abcès révélerait le germe en cause.

La peste peut simuler la tularémie. N'a-t-on pas, du reste, appelé « Lymphangites pestiformes » les cas russes ? N'a-t-on pas ici, un malaise général, de la fièvre, des vertiges, des nausées, des frissons et

des douleurs dans les régions axillaires ou inguinales? Le malade est dans un état de torpeur rappelant le tufhos. Le bubon lui-même vient augmenter la difficulté. La notion d'épidémicité, les examens de laboratoire font pencher le diagnostic dans un sens ou dans l'autre. Nous avons vu que les germes de Yersin et de Mc Coy, bien que présentant de grandes analogies morphologiques, peuvent être facilement différenciés par leurs caractères cultureux et par les réactions d'agglutination.

Un cas de tularémie, dû à une morsure, peut faire penser au Sodoku. Localement, au niveau de la morsure, on voit apparaître une tuméfaction. Une lymphangite plus ou moins marquée et douloureuse gagne les ganglions correspondants. Mais, dans le Sodoku, les accès fébriles sont intermittents, d'une durée de trois ou quatre jours, et séparés par des intervalles apyrétiques. De plus on se trouve en présence d'une éruption, généralisée rapidement à tous les téguments et qui consiste en une série d'éléments maculeux, érythémateux, s'effaçant à la pression, de teinte rouge ou violacée, tendant à devenir confluents et déterminant alors, des placards irréguliers érythémateux ou même érysipélateux.

Le charbon se contracte, lui aussi, au contact des cadavres d'animaux et de leurs peaux. La pustule, accompagnée parfois d'une réaction ganglionnaire, les signes généraux (frissons, courbatures, céphalée, fièvre à 40°) peuvent grossièrement en imposer. Mais ici, c'est la pustule qui est antérieure aux signes géné-

raux. De plus, l'examen local montrant l'escharre noirâtre, avec la couronne de vésicules caractéristiques, pose le diagnostic.

Le bouton d'Orient, dans certaines régions, pourrait faire penser à la tularémie. L'ulcère, à bords taillés à pic, limité par un liseré rouge, à fond irrégulier et tomenteux n'a que rarement des manifestations lymphangitiques, avec induration des ganglions afférents au territoire lésé. De plus la lésion évolue sans signes généraux.

Dans la sporotrichose localisée, du chancre d'inoculation part une traînée lymphangitique aboutissant à un ganglion qui s'hypertrophie. Sur le trajet lymphangitique prennent naissance des gommes sporotrichosiques donnant la sensation de « noyaux de cerises profondément enchâssés dans l'hypoderme » (Gougerot), qui peuvent passer par les trois stades classiques de crudité, de ramollissement et d'ulcération. La lésion évolue, habituellement, sans signes généraux ; mais Brissaud et Rathery n'ont-ils pas cité un cas avec phénomènes généraux et fièvre à 39°. Le diagnostic devient alors très difficile et n'est pratiquement possible que par l'examen direct du pus, ou mieux, par culture sur gélose-glucosée-peptonée de Sabouraud, ou encore par la sporo-agglutination et la réaction de fixation, ou enfin par l'intra-dermo-réaction.

Forme ganglionnaire.

Dans cette forme on peut poser les mêmes diagnostics que dans la forme précédente, mais le diagnostic est peut-être encore plus difficile, car on n'a pas la notion de la lésion primaire. On peut alors penser à la lympho-granulomatose. Cliniquement, l'affection débute par la tuméfaction d'un groupe ganglionnaire ; la tumeur, d'abord molle, grandit, s'indure ; or, c'est le contraire qui se produit dans la tularémie. En outre, dans la maladie de Hodgkin, l'évolution se fait rarement avec des signes fonctionnels graves ; enfin une biopsie, en montrant des cellules de Sternberg, lève le doute.

Forme oculo-ganglionnaire.

CONJONCTIVITE DE PARINAUD.

Beaucoup d'auteurs veulent faire du terme « maladie de Parinaud », un synonyme de tularémie oculaire. On lit dans la description primitive donnée par Parinaud : « L'affection est généralement mono-oculaire. Elle ressemble, à première vue, à une conjonctivite granuleuse. La conjonctive est le siège de granulations rouges ou jaunes, semi-transparentes au début, opaques plus tard, qui peuvent atteindre la taille d'une grosse tête d'épingle. A côté de ces granulations molles, on en trouve d'autres, très petites, en-

tièrement jaunes, qui peuvent faire penser tout d'abord à la tuberculose de la conjonctive. Il y a une sécrétion muqueuse avec dépôt très dense de fibrine, mais pas de suppuration. Les paupières sont enflammées, dures au toucher, avec des nodules qui font penser au chalazion. La région parotidienne devient rapidement le siège d'un empâtement inflammatoire qui peut s'étendre au cou et au milieu duquel on peut sentir des ganglions enflammés et parfois ramollis. La fièvre constante, mais toujours modérée, entrecoupée de frissons irréguliers, ne réagit pas beaucoup sur l'état général. L'empâtement de la région parotidienne régresse vers la cinquième semaine, mais les ganglions restent gros et mous. Ils peuvent évoluer soit vers la disparition, soit vers la suppuration. » Enfin Parinaud attribue la maladie au contact avec un animal. A l'heure actuelle, on doit considérer cette maladie comme un syndrome dont l'agent pathogène peut être variable.

Passe-mard, dans sa thèse, relate plusieurs cas typiques de maladie de Parinaud dont le microbe causal a été, soit un germe banal, soit le bacille de Koch, soit un leptothrix (Verhoeff). Il est fort probable que certaines formes de conjonctivites de Parinaud peuvent être rangées sous l'étiquette de tularémie oculaire, mais il nous semble cependant qu'il faille conserver les deux dénominations, car il est des conjonctivites de Parinaud qui ne sont pas dues au bac. tularense.

TUBERCULOSE DE LA CONJONCTIVE.

Les signes cliniques de la tuberculose conjonctivale simulent souvent la tularémie. Pourtant l'affection s'installe plus lentement, le début étant plus progressif dans la tuberculose ; mais ce signe différentiel n'a qu'une valeur relative et le diagnostic ne sera posé que par les examens de laboratoire.

SYPHILIS DE LA CONJONCTIVE.

Dans la conjonctivite syphilitique l'induration est toujours si bien marquée qu'on ne peut la confondre avec les nodules doux de la conjonctivite tularémique. Du reste, la surface du chancre est généralement recouverte par un exsudat pseudo-membraneux.

CONJONCTIVITE INFECTIEUSE NÉCROTIQUE.

En 1914, Paschef, de Sofia, étudia soigneusement trois cas de conjonctivite particulière. La maladie débute par une sensation de malaise, perte de l'appétit, et hausse de la température. L'affection est unilatérale. Les ganglions pré-auriculaires et sous-maxillaires sont tuméfiés du côté atteint. La maladie s'annonce par un gonflement et un picotement des paupières. Le bord palpébral est légèrement enflammé. Le malade se plaint de photophobie modérée. Des petits points et des taches de taille variable se voient sur la conjonctive rouge. Ces taches ont des traînées imprécises et laissent, après grattage,

de petites ulcérations superficielles, qui guérissent sans laisser de trace. La conjonctivite évolue en deux ou trois semaines mais l'engorgement ganglionnaire, douloureux à la palpation, dure beaucoup plus longtemps. Au point de vue bactériologique, le matériel injecté dans le péritoine d'un cobaye cause sa mort en une semaine. A l'autopsie, la rate montre des petits foyers de nécrose. Cette description semble confirmer l'hypothèse émise par certains médecins, Wherry et Simpson en particulier, que la maladie de Pascheff n'est pas autre chose que la tularémie à type oculo-ganglionnaire. Cependant, le microbe « *micrococcus polymorphus necroticans* » isolé par Pascheff, s'il est Gram négatif, diffère notablement du bac. tularensis, quant à ses caractères culturels. Ce microbe, en effet, pousse bien sur les milieux usuels, alors qu'il faut des milieux spéciaux au bacille de Mc Coy et Chapin. Il est probable qu'il s'agit de deux maladies différentes, voisines dans leur symptomatologie, mais distinctes par leur étiologie. Une preuve plus nette eût été fournie si Pascheff, cédant aux instances de Francis, lui eût adressé le sérum de ses malades en vue de la recherche de l'agglutination vis-à-vis du bac. tularensis. Du reste, la conjonctivite infectieuse nécrotique est très rare car, à part ces trois cas signalés en 1914, on n'en a jamais vu d'autres.

CONJONCTIVITE PSEUDO-TUBERCULEUSE.

En 1919, Bayer et Von Harrenschwand trouvèrent, dans deux cas de conjonctivite, de nombreux petits nodules qui évoluèrent vers l'ulcération et qui guérissent sans laisser de cicatrice.

Les ganglions pré-auriculaires et cervicaux, du même côté, furent atteints. L'agent pathogène était une variété de bacille pseudo-tuberculeux que certains auteurs, ainsi que nous l'avons vu, veulent identifier au bac. tularense. Le laboratoire posera le diagnostic.

SPOROTRICHOSE DE LA CONJONCTIVE.

C'est une maladie rare, causée par différentes espèces de sporotrichosis et caractérisée par de petits nodules jaunes sur la conjonctive, avec des points ulcéreux. Il y a des décharges purulentes. Les ganglions des territoires voisins sont tuméfiés ; mais ici encore, le laboratoire, grâce aux caractères si spéciaux de la culture, permet un diagnostic précis.

CONJONCTIVITE AGRICOLE.

Décrite, en 1921, par Patten et Gifford, la conjonctivite agricole, est une affection unilatérale grave, avec empâtement des ganglions régionaux dont les caractéristiques essentielles sont : 1^o un empâtement accusé avec rougeur des paupières ; 2^o un engorge-

ment des ganglions tributaires ; 3^o la présence de lésions cutanées plus ou moins extensives ; 4^o une fausse membrane épaisse et adhérente. La température au début évolue entre 37°5 et 38°5 et revient en quelques jours à la normale. Cette maladie ne peut être confondue avec la tularémie : dans cette dernière, on n'a jamais, à aucun moment, de fausse membrane.

CONJONCTIVITE INFECTIEUSE DUE AUX TIQUES.

Cette maladie, dont Westermann a observé sept cas, se rapproche de la tularémie par son étiologie et quelques signes cliniques. Due à la projection dans l'œil de parcelles de tiques canines, écrasées, elle se manifeste par des ulcérations conjonctivales avec exsudat d'aspect blanc porcelainé, rondes ou striées par un chémosis plus ou moins prononcé, se reproduisant après la section aux ciseaux. Les paupières sont légèrement tuméfiées, les ganglions régionaux sont enflammés, mais n'aboutissent pas à la suppuration.

Comme signes fonctionnels, frissons, abattement, langue sèche, température à 40° ; l'évolution se fait en 2 ou 3 semaines. L'examen bactériologique des frottis d'exsudats n'a rien montré de particulier. C'est surtout ici l'étiologie et les signes fonctionnels qui peuvent faire errer le diagnostic, car les phénomènes oculaires sont assez nets pour qu'on ne puisse pas se tromper.

Forme typhoïde.

TYPHOÏDE.

Le diagnostic auquel on pense tout d'abord en présence de cette forme clinique est la dothiérien-térie. La chute de la température, visible le deuxième ou troisième jour dans la tularémie, la dissociation du pouls et de la température dans la typhoïde, permettraient de les distinguer ; mais, en principe, seuls l'hémoculture dans la première semaine et le séro-diagnostic de Widal, plus tard, pourront mettre en cause ou non la fièvre typhoïde.

PALUDISME.

Le paludisme, à type de fièvre continue palustre, avec son frisson initial, sa céphalée et sa rachialgie intenses, sa température à 40°, ses insomnies, son vertige, son délire, son adynamie, sa stupeur, sa prostration, peut simuler la tularémie ; mais ici, on retrouve l'hématozoaire dans le sang et un traitement quininique a vite fait d'entraver l'évolution ; il est vrai que dans une observation de Withington, citée plus loin, le diagnostic resta pourtant longtemps hésitant entre la tularémie et le paludisme et pourtant les auteurs étaient en présence d'un cas de tularémie à forme ulcéro-ganglionnaire.

Plus difficile est le diagnostic de l'infection palustre, à type typhoïde délirant, qui en impose pour

une fièvre typhoïde grave. Ici le pouls est rapide, la stupeur et l'adynamie sont marquées, l'insomnie, la céphalalgie sont très vives, mais la rate est très hypertrophiée et douloureuse et l'examen du sang lève le doute en montrant le plasmodium.

FIÈVRE DE MALTE.

La fièvre de Malte avec sa céphalée, sa courbature, son anorexie, son asthénie profonde, son insomnie, ses nausées et sa température élevée peut simuler une dothiéntérie ou une tularémie à type typhoïde, au début ; mais, les sueurs profuses, le foie légèrement douloureux, débordant les fausses côtes, la splénomégalie, l'existence quasi constante d'orchite, la courbe de la température, sont des signes assez nets pour le diagnostic de mélitococcie. Dans les cas douteux, l'hémoculture et le séro-diagnostic trancheront la question.

Formes atypiques.

Dans les formes atypiques, dans les formes compliquées, le diagnostic de l'infection est impossible sans le secours du laboratoire. Une localisation méningée du bac. tularense fera penser à une méningite microbienne. Une ascite tularémique ne pourra faire sa preuve sans agglutination ou inoculation à l'animal. Il en est ainsi pour toutes les autres manifestations de la maladie sortant des cadres habituels. Le laboratoire est alors indispensable.

CHAPITRE VIII

PRONOSTIC

Le pronostic de la tularémie est relativement bon ; les cas mortels, très rares, surviennent le plus souvent chez les malades tarés. C'est ainsi qu'en Russie on enregistra quatre morts parmi lesquels un tuberculeux, un insuffisant cardiaque, un emphysémateux pulmonaire. On connaît cependant des cas où la mort est bien le fait de la tularémie seule.

Francis qui a groupé les cas de morts par tularémie a constaté que la maladie est fatale dans 3. % des cas environ. Une broncho-pneumonie a terminé la scène dans 1/3 des cas ; une pneumonie lobaire peut apparaître, enlevant le malade dans 10 % des cas ; une péritonite suraiguë peut se déclarer et se terminer par la mort ; enfin une septicémie généralisée peut apparaître.

En règle générale la mort survient du 5^e au 8^e jour mais, dans quelques cas, elle arrive plus tard et on a cité des cas mortels dus à une complication de la tularémie, survenant 5 mois après le début de la maladie.

La tularémie laisse le malade asthénisé, fatigué, amaigri et celui-ci ne se remet que lentement.

La convalescence est très longue. Nombreux sont les malades qui peuvent reprendre leurs occupations après 2 à 3 mois d'inactivité ; mais il faut aussi compter sur les cas où le rétablissement des forces peut demander six mois à un an. D'une façon générale, une fois la convalescence passée, le malade recouvre la santé *ad integrum* ; on ne connaît pas de séquelles tardives.

Dans la forme oculo-ganglionnaire, la guérison est la règle, mais quelques complications exceptionnelles peuvent intervenir, assombrissant le pronostic. C'est ainsi que la perte de l'œil malade arriva dans un cas par perforation de la cornée et hernie de l'iris. Ici encore, le rétablissement complet demande très longtemps et on ne doit pas compter moins d'un an pour que le patient puisse de nouveau s'occuper.

En résumé, une convalescence très longue, une asthénie très marquée, sont les seuls éléments assombrissant le pronostic de la tularémie.

CHAPITRE IX

PROPHYLAXIE

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

La prophylaxie de la tularémie doit être à la fois individuelle et collective.

Individuelle, la prophylaxie consistera dans la prévention des contaminations. Déjà, différents pays, ont fait paraître des instructions mettant en garde les populations contre les dangers qu'elles courent. Le service de santé de l'Oural a publié un memento pour les chasseurs de rats d'eau où il leur donne les conseils suivants :

1° ne pas tuer les rats d'aspect malade qui ne cherchent presque pas à fuir le chasseur ;

2° ne pas enlever la peau des rats malades qui présentent des fistules ou des abcès ;

3° pendant la chasse, porter des gants de cuir ou des moufles, des chaussures montantes, et, si possible, se protéger les cheveux ;

4° n'enlever la peau qu'avec les mains gantées de cuir et avec des gants en bon état ;

5° autant que possible, ne pas enlever et faire sécher les peaux dans un local habité ;

6° après avoir dépouillé les bêtes, ébouillanter la planche, le couteau et les autres objets souillés, laver les gants avec une solution désinfectante, se laver les mains.

Le service de santé des Etats-Unis, de son côté, s'est ému lui aussi des nombreux cas observés et a conseillé les chasseurs et les ménagères comme suit : « Méfiez-vous des lapins de garenne, un centième d'entre eux étant infecté par la tularémie. La viande de ce lapin cuite est inoffensive parce que la température de 55° tue le micro-organisme infectant. On doit mettre des gants de caoutchouc lorsqu'on prépare ces lapins pour la consommation. Méfiez-vous des lapins qui ont été attrapés par un chien, un chat, ou qui ont été tués par un enfant ; il s'agit le plus souvent de lapins malades. Un chasseur ne doit pas tirer sur un lapin qui se laisse approcher, il ne doit tirer que sur un animal qui court et qui se trouve au moins à une distance de 75 yards (70 mètres). »

Nous ne sommes pas tout à fait d'accord avec le service de santé américain quand il prétend que la viande cuite n'est pas dangereuse. Freese-Lake et Francis ne citent-ils pas l'observation de quatre personnes, d'une même famille, qui, ayant mangé un lapin pris par le chien de la maison, contractèrent la tularémie à forme oculo-ganglionnaire dont trois d'entre eux moururent ? Il reste à savoir si l'infection est due à la contamination des yeux par les doigts qui avaient dépouillé le lapin ou à la consommation

elle-même. Il est peu probable que toute la famille se soit frottée les yeux avec des mains sales. De plus, les auteurs précités ayant préparé un lapin infecté, de la même façon que la dite maîtresse de maison, constatèrent que des morceaux, en apparence assez cuits, donnèrent au contact de l'os un peu de muscle, encore rouge, qui infecta des animaux d'expérience. Il apparaît, dans ces conditions, que la cuisinière, si elle ne veut pas infecter son entourage, devra faire très cuire le mets en préparation, et, au moindre doute, il sera plus prudent de ne pas consommer une viande de lapin, encore saignante.

Francis insiste particulièrement sur le fait que les chasseurs ne devront jamais tirer un lapin au posé « qu'ils se conduisent en sportmen, dit-il, et les tuent à la course à 75 yards, et ils auront bien moins de chances de rapporter dans leur sac un lapin tularémique ».

Ces recommandations risquent-elles d'être suivies? Il faut mal connaître le chasseur pour y croire : quel est le disciple de Saint-Hubert qui tiendra compte de cette recommandation? Quelle est la cuisinière qui sous prétexte que son lapin présente quelques ganglions tuméfiés, consentira à se ganter si elle opère généralement à main nue?

Ce qu'il faut donc, surtout, c'est inculquer à la masse la peur de la tularémie ; à ce moment les conseils seront efficaces.

Au point de vue prophylaxie collective, la lutte est vaste. On a exigé, en Amérique, un séjour de

30 jours à la glacière pour tous les lapins devant être vendus sur les marchés publics. C'est à notre avis une mesure prophylactique illusoire puisqu'on peut conserver six mois, dans une chambre froide, une culture de bac. tularense. De plus, le malade de Watts ne vient-il pas confirmer notre opinion, en contractant la tularémie après dépeçage d'un lapin soumis à une quarantaine frigorifique ?

Plus sérieuse serait, à notre avis, la mesure visant l'inspection des marchés. Jusqu'à présent, elle donne de très mauvais résultats par le fait que 90 % des lapins à vendre sont privés de leur foie. Ce qu'il faudrait exiger, sous peine de saisie de la marchandise, c'est que tous les lièvres et lapins, proposés aux acheteurs, soient en possession de leur foie et de leur rate. Il serait alors facile aux inspecteurs d'éliminer tous les animaux dont les viscères suspects présentent un piqueté blanc jaunâtre à leur surface.

Les inspecteurs des marchés devront aussi rechercher, si la viande de mouton et de veau peut-être contagieuse, l'éventualité de la contagion par cette voie doit, en effet, être retenue.

Ces mesures, applicables dans les grandes villes, produiraient de bons résultats ; par contre, le danger subsistera dans les petites localités jusqu'au moment où les populations rurales connaîtront les risques qu'elles encourent.

Normalement la lutte ne devrait pas s'arrêter là et il faudrait arriver à détruire tous les animaux malades ? Il est possible de s'attaquer aux insectes :

mouches et tiques. Les méthodes de destruction mécaniques par les feux de brousse, le débroussaillage, la mise en culture du sol, l'inondation, la pétrolisation des mares pourront donner quelques résultats. Mais nous avons plus de confiance dans les méthodes biologiques ; il faudrait protéger la reproduction de certains oiseaux insectivores : le « *Bulbulcus coromandus* » par exemple, originaire de Java et qui détruit des quantités de tabanidés. Enfin, il faudrait importer ou intensifier la reproduction de l'« *Ixodiphagus caucurtei* » qui parasite les œufs des tiques et le « *Phanarus emersoni* » qui détruit les pontes des tabanidés.

Nous voyons donc que la prophylaxie est surtout individuelle. Certes, les collectivités pourront beaucoup contre la maladie, mais la lutte restera une question strictement individuelle.

MESURES PROPHYLACTIQUES POUR LA FRANCE ET L'EUROPE OCCIDENTALE.

Quelles mesures prendre pour parer à l'introduction de la tularémie en France ? De tous côtés nous sommes menacés. Par exemple, les navires venant des Etats contaminés peuvent nous apporter des rats atteints de tularémie.

Il peut se produire, pour l'Europe occidentale, ce qui s'est passé aux Etats-Unis. Les rats d'eau russes qui sont essentiellement migrants peuvent immigrer en Allemagne. Les lièvres de Norvège sont aussⁱ

capables de disséminer la maladie. Les oiseaux eux-mêmes (bien que l'on n'ait cité en Europe aucun cas de contamination dû à leur fait) peuvent nous gratifier de la tularémie.

Le problème des mesures prophylactiques à envisager est bien vaste.

Lutter contre les rats qui nous seraient amenés par les bateaux, c'est chose relativement facile et les bureaux d'hygiène des ports maritimes se chargent de la dératisation. Mais les rats, comme l'ont montré Dieter et Rhodes, sont relativement peu atteints. Cependant il faudrait alerter tous les laboratoires des rats, faire mettre en observation tous les animaux qui paraissent malades. Ces laboratoires devront se souvenir qu'on ne trouve pas le bacille directement par frottis du foie ou de la rate, et inoculer le cobaye pour isoler le microbe. Leur attention devra particulièrement être attirée par l'examen des rats morts présentant un piqueté hémorragique enfoui dans un exsudat gélatineux, car, chez eux, la lésion caractéristique de caséification des ganglions lymphatiques inguinaux, axillaires et pulmonaires, ne se rencontre que dans les cas subaigus, très rares, il est vrai. À signaler aussi que des rats, en apparence sains, peuvent être porteurs de bac. tularense.

En ce qui concerne les animaux errants : gibier à plume et à poil, porteurs sains ou malades qui nous viennent d'Amérique ou d'ailleurs, ectoparasites, tiques, punaises, ou autres qui, contaminés, peuvent infecter des sujets neufs, la lutte sera plus difficile.

La tularémie suivant l'expression de Virole « est une affection à son aurore : craignons d'en voir bientôt l'épanouissement ».

Il faut se défendre, à la fois contre les agents capables de nous amener la maladie et surtout par les recherches de laboratoire. C'est en poursuivant les études, encore à l'état embryonnaire, pourrait-on dire, des immunisations actives et passives, c'est en continuant les recherches des Francis, des Mc Coy et des Parker, en les secondant par une collaboration internationale continuelle et étroite, c'est enfin en décrétant obligatoire la déclaration de la maladie qu'on arrivera, sans doute, à conjurer ce grand danger pour la France et l'Europe occidentale.

CHAPITRE X

TRAITEMENT

Le traitement spécifique n'ayant pas encore été trouvé, le médecin se contentera de traiter les symptômes.

On prescrira un repos au lit pendant toute la période fébrile ; on ordonnera des antipyrétiques si la fièvre est trop forte.

On se gardera bien d'inciser la lésion primitive : cela ne sert à rien ; on risque au contraire d'exacerber les phénomènes généraux.

On n'ouvrira les engorgements ganglionnaires que si une fluctuation s'y fait sentir.

Localement, des pansements humides, tièdes, semblent devoir écourter l'évolution.

Il faut s'interdire toute thérapeutique intraveineuse (mercuro-chrome, arsénobenzols, iodures ou autres) qui n'a aucune action sur le cours de la maladie.

Dans le cas de tularémie oculaire il faut prescrire des instillations fréquentes de mercuro-chrome 220 soluble, d'argyrol ou de nitrate d'argent.

Le meilleur traitement local consiste en applications continues tièdes de sérum physiologique et

en lavage fréquent du sac lacrymal avec une solution antiseptique faible, comme le borate de soude par exemple.

La vaccinothérapie a par deux fois été tentée par Lamb et par Vail et le résultat n'a été qu'un accroissement des symptômes généraux. Nous devons donc renoncer à cette thérapeutique. Mais peut-être sera-t-il possible, un jour, d'immuniser les animaux et alors la sérothérapie pourra rendre des services.

Mais d'ici là, ne pourrions-nous pas utiliser le sérum de convalescent dans les formes graves. Aucun travail américain n'émet cette possibilité. Il semble que l'immuno-transfusion pourrait rendre de réels services dans certains cas.

CHAPITRE XI

CONSIDÉRATIONS DIVERSES

Bien que les vecteurs soient nombreux, on ne connaît pas de cas dus à la piqure d'une tique, d'une punaise ou d'une mouche qui se serait contaminée sur un malade. Aucune communication n'a été faite de la transmission de la maladie d'homme à homme et, jusqu'à présent, aucun médecin soignant les malades, ni aucun chirurgien incisant des bubons suppurés, ne s'est infecté.

Cependant, C. E. Harris rapporte, en 1926, le cas d'une mère qui tomba malade après s'être blessée au pouce pendant qu'elle pansait l'ulcération tularémique primitive que son fils avait contractée par piqure d'une mouche infectieuse. C'est évidemment un cas de contagion un peu particulier, analogue à celui du sujet qui contracte la maladie en se blesant pendant la préparation d'un lapin sauvage.

On ne peut en conclure que la tularémie soit contagieuse. Mais il n'est pas dit que nous ne verrons pas un jour des cas de contagion inter-familiale, dus au transport du virus par les parasites : poux, punaises, puces, etc. Il est même possible que des cas de contagion s'observent chez les médecins, en clien-

tèle. Le microbe, comme l'a montré Francis, n'a-t-il pas le triste privilège de traverser la peau intacte ?

Si la tularémie ne peut, à l'heure actuelle, être considérée comme contagieuse, du moins peut-on, d'ores et déjà, la considérer comme une maladie professionnelle. Le chasseur de rats d'eau qui s'infecte, en dépouillant les animaux, le cuisinier qui tombe malade après avoir préparé un lapin, le fourreur qui se contamine en manipulant des peaux, le travailleur de laboratoire qui s'inocule en autopsiant les cobayes sont couverts par les lois sur les maladies professionnelles. Ce fermier de Malcolm Pfänder qui contracte une tularémie oculaire, après avoir enlevé des tiques à son cheval et s'être frotté les yeux avec ses doigts malpropres, ne peut être considéré comme responsable de son affection. Le conseil supérieur d'hygiène et le ministère de la santé publique devront penser à la question et, dès que des cas de tularémie seront signalés en France, ajouter cette maladie à la liste des maladies professionnelles.

Dans un autre ordre d'idées, le fait que Zarkhi ait démontré la présence du bac. tularensis dans le liquide amniotique d'un hamster est de la plus grande importance. La femme enceinte ne risque-t-elle pas un avortement si elle contracte la tularémie ? C'est un point assez difficile à préciser par le laboratoire, car les animaux meurent avant qu'ils aient pu avorter. Ce n'est que la clinique qui nous montrera si la présence du bac. tularensis dans le liquide amniotique est compatible avec la vie du fœtus.

OBSERVATIONS

Forme ulcéro-glandulaire.

OBSERVATION I. — *Tularémie due aux opossums.*

J. A. Mease

(*Journ. of Amer. Med. ass.*, 30 mars 1929).

A. E. M. est de race blanche, âgé de 53 ans, fermier, marié, dont les antécédents ne présentent rien de particulier. Le 25 décembre 1928, un peu avant midi, il dépouilla cinq opossums et remarqua des tumeurs sur le ventre de ces animaux. Le malade présentait, à ce moment, une égratignure sur la première phalange du pouce droit.

Dans la nuit qui suivit, il fut réveillé par des douleurs siégeant au pouce droit et à l'aisselle du même côté. Les ganglions lymphatiques axillaires et épitrochléens du côté atteint commencèrent à se tuméfier et à devenir douloureux. Le pouce était rouge, sensible et enflé. Le patient éprouva un malaise marqué. La température s'éleva jusqu'à 38°8 (102 F.). Un frisson très violent qui dura une 1/2 heure environ fit son apparition (si violent que le lit était secoué). Il eut ainsi trois frissons par nuit pendant les trois nuits suivantes, puis il n'en eut plus. Les ganglions axillaires évoluèrent vers la suppuration et donnèrent issue à un pus épais, crémeux, vert-jaunâtre, le 11 février 1929. La température resta aux

environs de 38°8 (102 F.) pendant trois semaines, puis rejoignit la normale, la quatrième semaine de la maladie.

Des nodules sous-cutanés se développèrent sur le bras et l'avant-bras droit pendant la troisième semaine. Ils subsistaient encore le 16 février. De dimensions variant de celle d'un pois à celle d'une amande, ils présentaient une coloration rouge, et étaient douloureux à la palpation.

L'égratignure du pouce se transforma rapidement en une ulcération cupuliforme. Elle ne se cicatrisa que la quatrième semaine de la maladie.

Au cours de la troisième semaine, une éruption cutanée rouge jaunâtre fit son apparition. Elle couvrit le corps entier. Elle disparut la semaine suivante et fut suivie d'une desquamation à laquelle participèrent la paume des mains et la plante des pieds. Pendant la période éruptive, les extrémités des doigts étaient très douloureuses au toucher et on vit se former plusieurs petites pustules sous-unguéales.

Les examens de sang au laboratoire donnèrent les résultats suivants :

Hémoglobine	63 %
Globules rouges . . .	4.120.000
Leucocytes	10.000 se répartissant en :
Polynucléaires . .	58 %
Lymphocytes . . .	35 %
Mononucléaires . .	6 %
Myélocytes	1 %

L'urine était acide, ambrée et foncée, sa densité de 1.024; on remarquait une trace d'albumine mais la recherche du sucre fut négative. L'agglutination du bac. talarensis par le sérum du malade était positive à 1/640 pendant la troisième semaine de la maladie.

On appliqua un traitement symptomatique.

OBSERVATION II. — *Cas foudroyant de tularémie*.
Palmer et Hansmann

(*Journ. of Amer. Med. Ass.*, 28 juillet 1928).

A. R. C., femme américaine de race blanche, en bonne santé, s'incisa la face dorsale des troisième et quatrième doigts de la main gauche, le 9 novembre 1926, en accommodant un lapin. Trois jours après, les doigts blessés étaient gonflés, chauds et sensibles. Le 12 novembre, une fièvre irrégulière se développa et la malade ressentit une douleur légère dans le creux axillaire gauche. La fièvre et la sensibilité axillaire persistant, la malade, en proie à une faiblesse extrême et à de la prostration marquée, dut s'aliter. Des nausées et vomissements apparurent, et, pendant quatre jours, cette femme présenta « une toux qui l'ennuya ».

Le 15 novembre, on note une surdité soudaine et presque complète.

Le 16 novembre, la malade a une distension abdominale légère et de la diarrhée (9 selles par jour).

Les règles furent insignifiantes pendant les quelques jours qui précédèrent son entrée à l'hôpital le 19 novembre.

Examen physique. — La malade était en état de stupeur, étourdie, intoxiquée, mais robuste. Les lèvres et la langue étaient sèches, extrêmement rouges. La température, le pouls et la respiration étaient respectivement de 40°5 (105 F.), 140 et 45. Elle résistait aux mouvements passifs du cou. Les troisième et quatrième doigts de la main gauche étaient gonflés et rouges, l'empâtement étant plus marqué dans la région de l'articulation interphalangienne sous-jacente; les doigts montraient des ulcérations rapidement progressives avec des bords nécrotiques. Il n'y avait pas de lymphangite visible, mais on constatait dans le

creux axillaire gauche, une masse sensible mesurant trois centimètres de diamètre. La vulve et le vagin étaient rouges et secs, l'utérus en position normale était petit et dur. L'examen du sang donna :

Globules rouges ...	4.000.000
Leucocytes	9.000 dont :
Polynucléaires ..	64 %
Lymphocytes ...	20 %
Mononucléaires ..	16 %

Une hémoculture en bouillon de viande fut négative. Une recherche d'agglutination pour bac. tularense fut négative au laboratoire local et au laboratoire du Service de la Santé publique à Washington. Les urines ne furent pas examinées.

La malade mourut le 20 janvier, trente-six heures après son admission à l'hôpital.

Autopsie. — Une croûte épaisse, dure, recouvrait la blessure à l'articulation interphalangienne sous-jacente du médius et en l'enlevant on donna issue à un liquide séro-sanguinolent. Une masse mesurant 2 cm. $\times$ 3 cm. fut trouvée dans le creux axillaire gauche. La lymphangite ne put être mise en évidence entre la lésion digitale et l'empâtement axillaire. La tumeur, enlevée du creux de l'aisselle, fut incisée et donna issue à un liquide abondant, plus puriforme que caséeux. Le ganglion le plus gros mesurait 3 cm. $\times$ 1 cm. 5 et contenait des foyers jaunâtres de nécrose. On remarqua aussi des foyers nécrotiques dans les ganglions médiastinaux et axillaires droits. Ces derniers avaient moins de 1 cm. de diamètre. On sentait les ganglions de l'aîne et ceux du mésentère, mais ils ne furent pas incisés.

Les cavités ne contenaient aucun liquide en excès. Les deux lobes inférieurs du poumon apparurent tachetés sur un fond congestif. La rate était ferme et pesait 270 grammes. Sous la capsule et dans la subs-

tance splénique, il y avait de nombreux foyers blancs-jaunâtres de nécrose (les plus grands mesuraient environ 2 mm. de diamètre et les lésions occupaient les $\frac{3}{5}$ de la rate environ). Le foie montrait une dégénérescence graisseuse marquée. La vésicule biliaire ne contenait pas de calculs, mais avait une apparence framboisée. Les surrénales et le pancréas étaient normaux. Le rein droit pesait 170 grammes et le gauche 150; ils étaient uniformément blanc-jaunâtre. Le cerveau était notablement congestionné.

Aspects microscopiques. — L'auteur donne une étude de l'examen microscopique. Les lésions histologiques se calquent sur la description que nous avons faite.

Etude bactériologique. — Cinq cobayes furent inoculés quelque temps après la mort : deux avec le sang du cœur, trois avec le pus des ganglions du creux axillaire. Les cinq cobayes moururent le quatrième ou le cinquième jour. Leur autopsie révéla des lésions typiques de tularémie. Le microbe isolé était agglutiné fortement par un sérum antitulareuse.

OBSERVATION III. — *Cas de tularémie ulcéroglandulaire*
Wats H. F. R.

(*New England Journ. Med.*, 13 février 1930).

Dans l'après-midi du 16 janvier 1930, je vis pour la première fois R. K., un homme âgé de 48 ans, mouleur de son état, qui prétendait être malade depuis le 31 décembre 1929, mais qui n'avait pas encore consulté. Le début semble avoir été brutal, et caractérisé par les manifestations usuelles d'une infection aiguë : fièvre, frissons, sueurs, céphalée, nausées, vomissements et prostration. Comme les symptômes diminuaient graduellement, il retourna à ses occupations à la fonderie, mais ne se sentant pas bien, il revint chez lui et se coucha.

Quand je vis cet homme, il était au lit et paraissait modérément malade, avec une température de $37^{\circ}7$ (100 F.), un pouls à 80, une respiration à 20. La tension artérielle était de 13-8. La langue était légèrement chargée, le cœur, les poumons, l'abdomen, la gorge, la peau étaient normaux. Il avait une petite plaie sur la face dorsale de l'index droit, juste sous l'ongle. L'extrémité du doigt était légèrement rougeâtre et empâtée. Cette lésion, dit-il, apparut le 2 janvier. Dans le creux axillaire droit il y avait un groupe de ganglions empâtés et sensibles, ayant environ la taille d'une montre d'homme. Cet engorgement fut noté pour la première fois le 4 janvier. Il y avait aussi une petite nodosité épitrochléenne tuméfiée, que le malade n'avait pas remarquée; la peau recouvrant ces divers foyers était de coloration normale.

Le diagnostic de tularémie s'imposait, et, après un interrogatoire, j'appris que le malade avait acheté au marché local un lapin provenant de l'ouest, et l'avait préparé lui-même (une enquête ultérieure m'apprit que ce lapin était originaire de l'Illinois). Le patient ne se souvient pas avoir eu une écorchure ou une plaie sur les doigts, lors de la préparation et il ne se coupa, ni se blessa, en l'accommodant.

Le jour suivant (17^e jour de la maladie) j'envoyai un spécimen de sang (comme pour un B.-W.) à Washington et aussi un échantillon de sang à un laboratoire local pour une réaction de Widal et une numération globulaire. Celle-ci donna 15.000 leucocytes mais la réaction de Widal fut négative.

Washington trouva le sérum positif pour bac. tularense à la dilution de 1/160, nous confirmant alors le diagnostic de tularémie.

Un second spécimen de sang, pris le 23^e jour de la maladie, agglutina alors le bac. tularense à la dilution de 1/640.

Ultérieurement. — Le vingtième jour de la maladie

le malade eut une poussée plutôt sévère d'urticaire, qui dura de vingt-quatre à trente-six heures. La température resta modérément élevée avec un maximum de 38°3 (101 F.), pendant la période qui s'écoula entre le 16 janvier et le vingt-quatrième jour de la maladie, puis elle revint à la normale. La lésion primaire digitale sécha et parut guérie le même jour. Le vingt-neuvième jour de la maladie l'homme était convalescent mais considérablement asthénisé, et apparemment il lui faudra un certain temps avant de pouvoir recouvrer complètement la santé. Les ganglions ne montrèrent jamais aucune tendance à la suppuration.

Le Gouvernement des Etats-Unis prescrit une congélation de trente jours pour tout cadavre de lapin sauvage destiné à la nourriture humaine, en vue d'éliminer une infection possible. Or le lapin qui infecta mon malade fut soumis à cette quarantaine frigorifique qui semble n'avoir eu aucun effet.

OBSERVATION IV. — *Cas de tularémie ulcéro-glandulaire*
Withington P. R.

(*New-England Journ. Méd.*, 26 septembre 1929).

Le 30 mars 1929, lors d'une visite à des amis, sur une île de la côte de Géorgie, A. L. tomba soudainement malade, avec de la fièvre et de vives douleurs articulaires. La fièvre monta et il présentait une douleur sourde à l'épigastre.

Deux jours après, le 1^{er} avril, il eut trois vomissements hydriques, dans l'après-midi. Il n'avait ni toux, ni douleurs thoraciques; il ne présentait pas de diarrhée.

Il n'y a rien de particulier à signaler dans les antécédents. Il y a six ans, le malade avait été vacciné

contre la fièvre typhoïde. On ne connaît pas d'autres cas de la même maladie parmi les autres membres de la colonie. Les moustiques sont nombreux dans l'île.

Le père du patient avait eu une tuberculose pulmonaire en 1900, mais en guérit.

Examen physique. — L'examen montre un homme de 25 ans, robuste. La température est de $40^{\circ}3$ ($103,6$ F.), le pouls est à 76, la respiration à 20. Le cou n'est pas raide. Le cœur est normal, pas de souffles cardiaques. Les poumons ne sont pas congestionnés, pas de râles de bronchite, pas de diminution ni de rudesse du murmure vésiculaire. L'abdomen n'est pas sensible. Le foie et la rate ne sont pas sentis. La pression sur le point de Mac Burney réveille une douleur vive à l'épigastre. On note un empâtement notable des ganglions de l'aîne gauche. On remarque une très petite érosion septique sur le scrotum.

Les urines ne montrent ni albumine, ni sucre, ni sédiments.

On ne découvre pas de parasites du paludisme dans le sang.

2 avril. — La température à 2 heures du matin est de $38^{\circ}3$. Le patient se sent mieux. Il demeure toute la journée au lit et pense à retourner en ville.

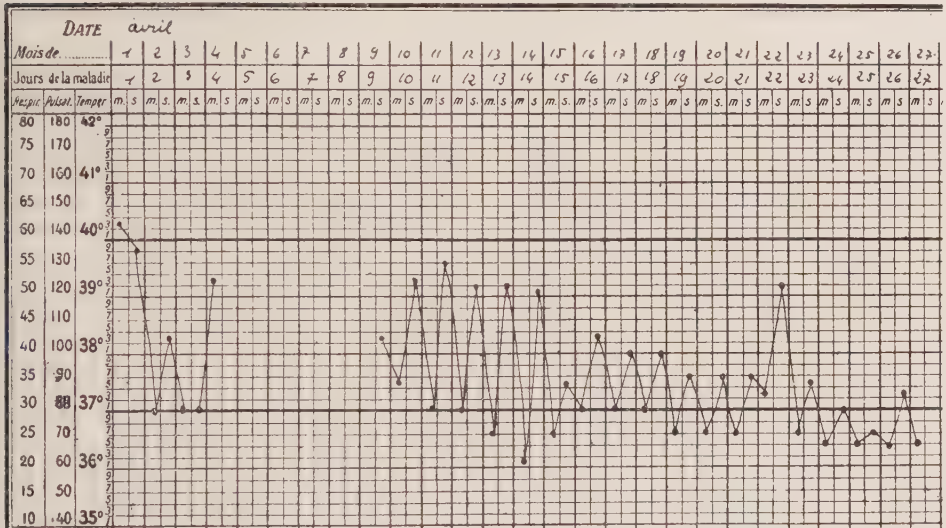
4 avril. — Le patient va en ville mais en revient, le soir, avec une température de $40^{\circ}4$, une sensation de malaise général mais pas de symptômes localisés. L'examen physique est encore négatif, sauf pour les ganglions inguinaux. La réaction de Widal est négative.

7 avril. — La réaction de Widal est encore refaite, elle est de nouveau négative. Le sang ne montre pas d'hématozoaires du paludisme. Supposant que la

maladie pouvait être du paludisme, on prescrit 0 gr. 64 (10 grains) de sulfate de quinine, trois fois par jour pendant trois jours, puis 0 gr. 32 (5 grains) trois fois par jour.

10 avril. — La quinine n'ayant eu aucun effet sur la température, on n'en ordonna plus. Le malade est alors vu en consultation avec le D^r Lee. L'hémocul-

M. Observations 44 1, 4



N° 1

ture est négative. La réaction de Widal est encore négative. La recherche de l'agglutination du melitococque par le sérum est négative.

12 avril. — Un autre échantillon de sang est adressé au laboratoire et on ne trouve pas de fièvre typhoïde.

14 avril. — Nouvelle consultation avec le D^r Lee. La température évolue entre la normale et 39°4. Le patient présente des frissons passagers. L'examen physique est encore négatif sauf pour les ganglions

de l'aine qui grossissent, deviennent plus mous et fluctuent un peu.

15 avril. — L'examen aux rayons X de la poitrine, par L. B. Morrisson, montre que : « le diaphragme du côté gauche est légèrement surélevé par rapport au côté droit. Les espaces sus-diaphragmatiques sont clairs, à bords nettement découpés. Les contours du diaphragme sont doux et arrondis. Le cœur est normal. La poitrine présente des cicatrices hilaires et quelques traînées fibreuses dans le médiastin. Les sommets sont clairs. Aucun signe de tuberculose. Il ne faut pas compter sur l'examen pulmonaire pour expliquer la température. L'élévation du diaphragme du côté gauche ne serait-elle pas due à une splénomégalie? » (cliniquement la rate n'est pas hypertrophiée).

23 avril. — La réaction de Wassermann est négative.

27 avril. — La température est tombée. Les ganglions inguinaux sont plus gros et plus mous. Un interrogatoire plus serré permet de découvrir, qu'en plus des moustiques, il y avait beaucoup de tiques des bois et de mouches du daim dans l'île. Un échantillon de sang est adressé au laboratoire du Service de la Santé publique à Washington, et on reçoit la réponse suivante : « Ce sérum donne une agglutination positive au bac. tularense à la dilution de 1/1280. Il donne aussi une agglutination complète du bac. abortus à la dilution de 1/160 et une partielle à 1/320. »

2 mai. — La ponction des ganglions ne donne que très peu de pus. Il fut cependant injecté dans le péritoine de deux cobayes.

9 mai. — Un des deux cobayes perd du poids, dépérit, ne mange plus, mais ne meurt pas. A l'autopsie des cobayes on ne trouva aucun signe de tularémie. Le matériel provenant de ces animaux fut injecté à d'autres cobayes, mais avec des résultats négatifs.

15 mai. — Les ganglions s'ouvrent spontanément à l'extérieur et laissent échapper un pus épais. Le patient se trouve dans des conditions générales excellentes.

19 juin. — Les ganglions se drainent toujours.

Forme oculo-glandulaire.

OBSERVATION V. — *Tularémie oculaire typique*
Judd J. H.

(*Arch. of ophthalmology*, 2 octobre 1929).

Historique. — Mme T. M., fermière, âgée de 29 ans, fut vue le 13 novembre 1928, se plaignant qu'une semaine auparavant, elle avait contracté une grippe avec frissons et fièvre en travaillant dans l'eau froide pendant les périodes menstruelles. Depuis lors son œil droit était douloureux et présentait un léger écoulement particulièrement marqué le matin. Un interrogatoire plus soigné révéla que, dans la matinée du 4 novembre 1928, elle avait dépouillé cinq lapins, sains en apparence. Quarante-huit heures après, elle tomba malade avec céphalée, malaise général, frissons et fièvre. Elle souffrait de partout et ne pouvait pas trouver de position confortable. Son œil droit était douloureux, rouge et présentait quelque écoulement.

Le lendemain matin, sa température était de 38°8 (102 F.); elle avait des nausées, mais pas de vomissements; les ganglions cervicaux, du côté droit, étaient tendus et sensibles. Elles ressentait, en même temps, un empâtement et une douleur légère dans le creux axillaire gauche. Les paupières de l'œil droit étaient collées. Le sixième jour, elle nota que l'index de sa main gauche commençait à enfler et qu'une petite

ouverture laissait suinter du sérum. Cet état persista jusqu'au matin de l'examen.

Le septième jour, une pustule apparut à 2 cm. 54 de l'angle de la mâchoire, à droite. Cette pustule s'ouvrit et laissa écouler du pus. Deux jours plus tard, elle était guérie.

La malade resta au lit les quatre premiers jours et ensuite put se lever, mais pendant de très courts instants à cause de son asthénie.

Examen. — A l'examen, la patiente donne l'impression d'être plutôt malade, bien qu'elle prétende se sentir mieux. La température est de 38°5 (101°6 F.), le pouls bat à 106. Les ganglions cervicaux antérieurs sont tuméfiés et sensibles. On sent à la palpation un empâtement ganglionnaire modéré et légèrement douloureux dans le creux axillaire gauche. L'index gauche présente une petite ulcération en relief avec des bords surélevés. Cette ulcération siège sur la phalange.

L'œil gauche est normal. L'œil droit présente un empâtement modéré des paupières, un chémosis moyen et un écoulement séromuqueux. L'éversion de la paupière inférieure montre six ulcérations rondes, discrètes, de la conjonctive palpébrale. Ces ulcérations étaient surélevées et contenaient un tampon nécrotique jaunâtre. Leur taille est d'environ un millimètre de diamètre. La conjonctive avoisinante est œdématiée et congestionnée. La paupière supérieure, la conjonctive bulbaire et la cornée ne sont pas atteints. La chambre antérieure et le fond de l'œil sont normaux. La vision est de 20/20 (elle ne lit pas une lettre dans la ligne 20/20).

Traitement et évolution. — L'examen d'un frottis de la sécrétion ne donne rien. Une agglutination, pratiquée par J. T. Myers, fut trouvée positive pour le bac. tularense. On prescrit des instillations à 1 % de mercurochrome 220 soluble, une pommade au

sublimé corrosif à 1 pour 3.000 et des applications chaudes sur l'œil. On ordonne aussi des doses modérées de salicylate et des bains salés pour le doigt.

Cinq jours plus tard la malade revient, se plaignant que, depuis deux jours, à l'occasion d'inspirations profondes, elle ressentait une douleur épigastrique et aussi que, depuis trois jours, elle souffrait de douleur et d'écoulement dans l'œil droit; il y avait aussi un empâtement sensible devant l'oreille droite. L'examen montre que les six ulcérations de la paupière inférieure existent toujours, mais ceux de la moitié extérieure de la paupière présentent une induration des bords. En plus il y a une petite ulcération similaire au centre de la paupière supérieure et à environ deux millimètres du bord palpébral. La vision est toujours 20/20-1. Le ganglion pré-auriculaire est gonflé et dur. Le doigt montre une perte de la couche superficielle de la peau s'étendant à deux centimètres de la lésion primitive, qui semble cependant en voie de guérison. On conseille à la malade de poursuivre le même traitement.

Mme T. M. retourna chez elle; nous ne l'avons pas revue depuis. Cependant son médecin de famille nous affirme que son œil guérit en quelques jours et qu'après une convalescence, plutôt longue, elle se remit complètement.

OBSERVATION VI. — *Tularémie oculaire atypique*
Clark C. P.

(*American journal of ophthalmology*, avril 1928).

R. H., garçonnet âgé de sept ans, est renvoyé de l'école par son maître, le 1^{er} décembre 1926, parce qu'il avait l'œil gauche rouge et légèrement suintant. Les parents ne consultent pas de médecin jusqu'au 4 décembre; ils s'alarment alors de l'empâtement des

paupières et de l'apparition d'une masse, en face de l'oreille gauche. Le médecin de famille m'adresse le patient que je vois vers 16 h. 30. On ne retrouve dans l'histoire de la maladie ni frisson, ni fièvre, mais le patient avait ingéré très peu de nourriture les deux jours précédents et avait vomi une fois. Le pouls battait à 120. Sa température était de 39°1 (102°4 F.).

L'œil droit est sain. Le gauche présente un empâtement modéré des paupières et un chémosis de la conjonctive bulbaire, si marqué, que la membrane s'insinue entre les paupières. Il n'y a pas d'exsudat, ni sur les bords palpébraux, ni sur la conjonctive. La moitié externe de la cornée est recouverte par la membrane molle; entre l'espace palpébral et sur la conjonctive du globe oculaire on trouve une ulcération en relief; l'ulcère a 3 mm. de profondeur et 4 mm. de diamètre, avec des bords surélevés, indurés et un centre nécrotique grisâtre. La conjonctive de chaque paupière est empâtée dans sa moitié temporale. La moitié nasale ainsi que la cornée ne sont pas touchées; l'iris, la pupille, la chambre antérieure ne présentent aucun signe pathologique. L'examen du fond de l'œil ne montre rien d'anormal.

Il y a un empâtement dur au devant de la branche montante du maxillaire, s'étendant, en arrière, vers l'oreille. La masse est ferme, modérément sensible au toucher, et la peau non décolorée est facilement mobilisable au-dessus. On ne retrouve pas la masse dans la bouche. Le canal de Stenon fonctionne bien. Les amygdales sont grosses et cryptiques. On ne sent aucune masse à la palpation de la région sous-maxillaire.

Un ensemencement du matériel provenant du centre de l'ulcère ne donne aucune culture. On pratique des étalements colorés par la méthode de Gram, on ne trouve aucun microbe.

Les parents et les enfants furent questionnés en

vue d'établir s'il y avait eu contact avec un animal. La famille n'avait pas mangé de lapin et personne ne se souvint d'une piqûre d'insecte; on ne trouva aucun animal susceptible d'être l'auteur de l'infection.

Des pommades au mercuro-chrome 220 à 2 % sont prescrites pour être appliquées directement sur l'ulcération, ainsi que des applications froides sur les paupières et tièdes sur les ganglions enflammés. Un purgatif salin est administré et le patient est gardé au lit.

Après quarante-huit heures, l'ulcération présente une coloration marquée, due au mercuro-chrome mais il y a moins de chémosis conjonctival. Les ganglions pré-auriculaires n'ont pas diminué de taille. La température est de 37°3 (99°2 F.) et le pouls bat à 96. L'état général du sujet n'est pas touché. On prélève un échantillon de sang pour la recherche du bac. tularense.

Le 8 décembre 1926 l'ulcération conjonctivale a diminué de taille, le centre gris nécrotique a disparu, laissant une base unie et plate sur la conjonctive scléroticale. La conjonctive ne prolifère pas et les paupières peuvent être fermées. Le pouls est régulier à 86, la température est de 37° (98°6 F.). Le sérum sanguin agglutine complètement le bac. tularense à 1 pour 160 et partiellement à 1 pour 320, alors que le tube témoin ne montre aucune agglutination.

Le patient est revu à des intervalles variables jusqu'au 24 décembre 1926. A ce moment on ne sent plus d'empâtement pré-auriculaire et l'ulcération du globe oculaire est cicatrisée.

Le 30 décembre 1926, la famille nous affirme qu'il n'y a pas eu de rechute.

L'agglutination du bac. tularense par le sérum du malade, l'ulcération conjonctivale, l'empâtement marqué des ganglions régionaux évoluant avec de la fièvre,

nous font conclure que cette maladie est une conjonctivite tularémique atypique, le fait exceptionnel étant la simple ulcération de la conjonctive oculaire.

Forme typhoïde.

OBSERVATION VII. — *Cas d'infection de laboratoire*
Parker R. R. et Spencer R. R.

(*Public. Health Report*, 2 juillet 1926).

R. R. P., entomologiste, âgé de 36 ans, travaillant au laboratoire du Mont Hamilton.

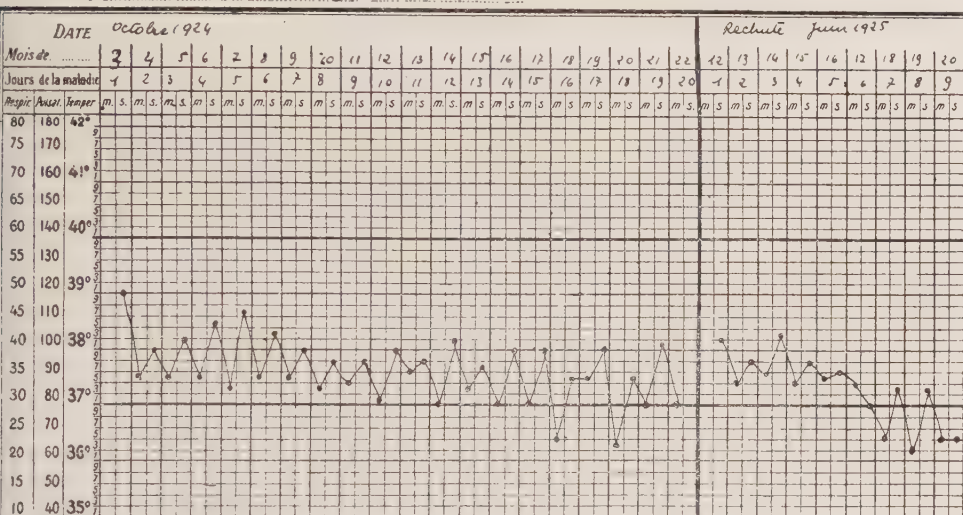
Attaque. — Tomba malade le 2 octobre 1924, avec céphalée, asthénie, rachialgie, frissons, sueurs et une fièvre que le patient dit être d'environ 40° (104 F.) bien que la température n'ait pas été prise. La dernière semaine fut marquée par des douleurs lombaires continuelles, une sensibilité de l'abdomen surtout marquée dans les mouvements, des douleurs variables dans les bras, les jambes et les pieds, une céphalée frontale et occipitale, une sensibilité des globes oculaires et des névralgies temporales et pariétales. La période du 10 au 25 octobre fut la plus désagréable de la maladie à cause des douleurs qui passaient d'une articulation à une autre, siégeant dans une jointure cinq jours environ. L'immobilisation d'une articulation amena une cessation complète de la douleur et le patient put modérément la mouvoir. Une constipation marquée et une asthénie progressive caractérisèrent la période fébrile qui dura trente-quatre jours.

Eruption cutanée. — La période du 10 au 25 octobre fut aussi marquée par une éruption cutanée qui apparut d'abord derrière les oreilles, s'étendit, prit la forme d'une bande de 3 pouces de large, puis passa

sur la nuque. L'éruption s'étendait graduellement à la face, sur les côtés du cou et sur le front. Le 18 octobre, on la note sur les coudes. Finalement elle apparut sur la face dorsale des mains, les poignets, les doigts et à un degré moindre sur les avant-bras et les bras.

L'éruption consista en papules surélevées, rouges,

M. Observation VI. R. R. P.



N° 2

la plupart d'un demi-centimètre de diamètre; quelques-unes étaient un peu plus grandes. La peau desquama sur les foyers éruptifs et la desquamation atteignit son maximum le 6 novembre environ.

Agglutination. — Les taux d'agglutination du bac. tularensis par le sérum sanguin prélevé à divers moments de la maladie furent : 6 jours : 0; 14 jours : 640; 21 jours : 1.280; 7 mois : 320; 9 mois : 160; 15 mois : 160. Une rechute n'eut pas comme résultat une hausse du taux d'agglutination puisque le 16 mai il était de 320 et le 1^{er} juillet de 160.

Rechute. — Du 20 au 23 mai 1925, le patient ressentit des frissons, un malaise général, une céphalée aiguë, mais pas de fièvre. Bien qu'il y eut un accroissement du malaise, il continua à travailler jusqu'au 12 juin, quand une attaque fébrile commença et dura huit jours s'accompagnant de frissons, de céphalée, d'asthénie, de douleurs musculaires, de sensibilité des globes oculaires, de dysphagie et de constipation. Pendant deux jours il eut une éruption fugace dont la distribution et les caractères étaient identiques à ceux qui accompagnaient la maladie initiale.

OBSERVATION VIII. — *Cas d'infection de laboratoire*
Parker R. R. et Spencer R. R.

(*Public Health Report*, 2 juillet 1926).

E. W. M., âgé de 33 ans, assistant au Laboratoire de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et de la tularémie, au Mont Hamilton.

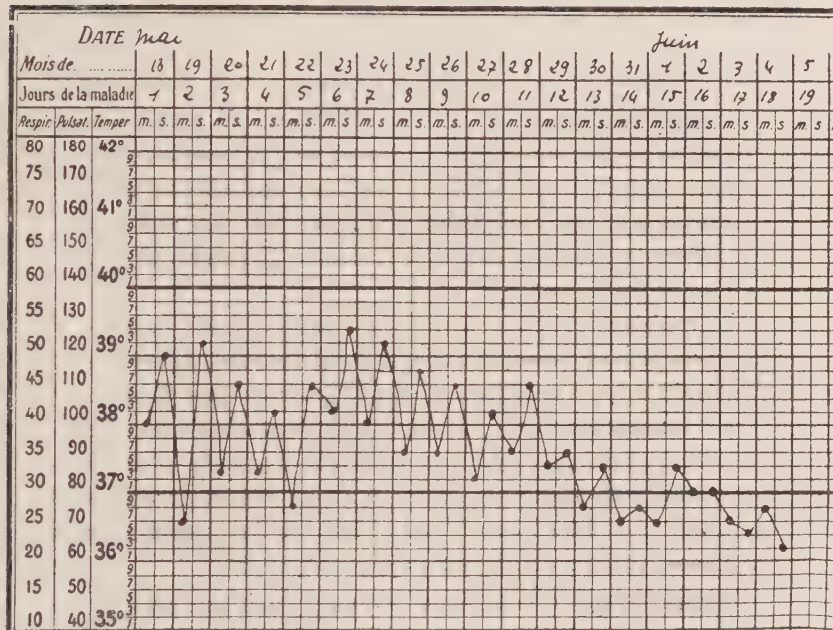
Attaque. — Le 18 mai 1925, à 9 heures du matin, il tomba soudainement malade, dans le laboratoire, avec des frissons, de la céphalée, de la rachialgie et des vertiges. La température était de 38° (100°4 F.), à 11 heures, quand on le renvoya chez lui.

A 14 heures, les symptômes s'étaient notablement aggravés. Il avait la vue trouble, présentait de la surdité et ne répondait pas quand on lui causait, sauf quand on le réveillait en le secouant. Il fut immédiatement admis à l'hôpital local et dut être assisté. Dans la région cervicale antérieure droite, existait un léger empâtement ganglionnaire douloureux. Le malade présentait une légère tuméfaction de l'amygdale droite. Dans la soirée une rachialgie intense et des douleurs lancinantes dans les muscles de la jambe incommodèrent beaucoup le patient.

Le 19 mai, dans la matinée, en raison du retour à

la normale de la température et d'une rémission presque complète des symptômes, le malade quitta l'hôpital et retourna chez lui. Pendant la journée, il ressentit une céphalée, des frissons, toussa, eut mal à la gorge. La nuit il eut un frisson intense, de la fièvre

M^e observation. VIII E.M.



N^o 3

et des sueurs. Le patient est resté debout presque toute la journée.

Le 20 mai la température étant presque normale, le malade se leva et conduisit lui-même sa voiture pour se rendre au laboratoire, mais ne put accomplir aucun travail. Il se plaignait de douleur dans la gorge, de toux et de frissons.

Le 21 mai, la gorge et le cou sont très douloureux. On note un frisson. Le malade resta au lit.

R. Thomas

8

Des douleurs dans la gorge et dans le nez furent les symptômes prédominants pendant la maladie. Pendant quelques jours il fut impossible au malade de respirer par le nez, celui-ci était si douloureux qu'il ne pouvait se moucher. Les dents étaient sensibles. On nota une constipation marquée pendant toute la durée de la maladie. Par cinq fois on constata un épistaxis. On observa une surdité pendant son séjour au lit. Depuis le début, jusqu'à ce que la température devint normale, la vue fut affaiblie. Des douleurs abdominales, pas très nettes, siégeaient à gauche.

Une éruption apparut le 28 mai sur la nuque et le front, s'étendit en avant du cou, sur les mains et le genou droit. On vit quelques taches sur les bras et les avants-bras. De petites pustules se montrèrent sur le dos et les bras.

Le malade revint travailler le 5 juillet, mais accomplit son travail avec beaucoup de difficulté. Dans les après-midi et les soirées il y eut parfois une hausse de la température qui survenait à des intervalles de plusieurs semaines. Le 30 juin on constata que la rate était palpable. Le travail n'a pas été interrompu depuis ce moment, mais les effets de la maladie se faisaient encore sentir en novembre 1925.

Agglutination. — Les titres d'agglutination du bac. tularense par le sérum du patient à divers moments de la maladie furent au 5° jour : 0; au 11° jour : 160; au 18° jour : 320; au 25° jour : 1.280; au 71° jour : 320, et au 87° jour : 320.

CONCLUSIONS

I. — La tularémie est une grave affection microbienne dont les agents de propagation sont les rongeurs, principalement. Elle existe aux Etats-Unis, au Japon, en Russie, en Norvège et apparaîtra inéluctablement en Europe Occidentale, peut-être y existe-t-elle déjà, insoupçonnée.

II. — Un grand nombre d'insectes piqueurs, s'attaquant à l'homme ou aux animaux, peuvent servir de vecteurs à la maladie.

III. — L'agent causal, le bac. tulareuse, est un microbe bien défini, ayant une morphologie propre et des caractères culturels spéciaux. Les principaux animaux de laboratoire sont réceptifs à l'infection tularémique.

IV. — La symptomatologie présente des formes variées, voire atypiques. Au point de vue anatomopathologique les lésions sont surtout marquées dans les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et affectent un caractère subaigu. Le diagnostic différentiel est assez aisé, dans la plupart des cas, par les examens de laboratoire.

V. — Les cas mortels sont très rares, mais la convalescence est très longue et l'asthénie très marquée.

VI. — A l'heure actuelle le traitement est purement symptomatique.

VII. — La tularémie est une affection à son « aurore ; craignons d'en voir bientôt l'épanouissement » (Viole).

Une surveillance attentive des lapins livrés, sur les marchés, à la consommation publique, la déclaration de la maladie rendue obligatoire, la poursuite des recherches de laboratoire en collaboration internationale, continue et étroite, sont les mesures prophylactiques principales qui permettront vraisemblablement de conjurer ce grand danger pour l'Europe Occidentale, en général, et la France, en particulier.

Vu : le président de la thèse
M. TANON.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Aoki (K.), Kondo (S.) et Tazawa (Y.).* — Über eine neue Krankheit, welche vorn Hasen auf me-nochen übertrag. bar ist mitteilungen 1 und 2 (Centralbl. F. Bakt., vol. 105, 1928, p. 1928).
- Bardon (R.) et Berdez (C.).* — Tularemia : report of a fatal case post mortem observations (Jour. of the Amer. Med. asso., vol. 90, n° 17, 28 avril 1928, p. 1369-1371).
- Belote.* — Tularemia report of unusual case (Arc. Derm. and Syph., vol. 23, mars 1931, p. 926).
- Bizzozero (R. C.).* — La Tularemia (Dia Med., vol. 2, 20 janvier 1930, p. 442).
- Blackford (S. D.).* — Tularemia in differencial diagnosis; review of 13 cases (Virgin. Med. Monthly, vol. 58, avril 1931, p. 10-13).
- Blackford et Bray.* — Tularemia in Virginia : report of 3 cases (Virgin. Med. Monthly, mai 1929, p. 84).
- Boycott (A. E.).* — The possible occurrence of tularemia in Britain (Bristish Med. Journ., 5 avril 1930, p. 665).
- Braumer (F. E.).* — Tularemia : first americain disease (West Virginia Med. Journ., 27 mars 1931, p. 116-123).
- Breinl (F.).* — Tularemia (Seuchenbekämpfung, vol. 4, 1927, p. 75-79).
- Brosius (W. L.).* — Two cases of tularemia (Journ. of the Amer. Med. asso., vol. 90, n° 12, 24 mars 1928, p. 910).

- Brown (W. L.) et Brown (C. P.).* — A case of tularemia (Journ. of Amer. Med. asso., vol. 85, n° 26, 26 décembre 1925, p. 2033).
- Brumpt (E.).* — Précis de parasitologie. Masson et Cie, éditeurs, 4^e édition. Paris, 1927.
- Brunschwig (A.) et Janowski (F. M.).* — Report of two cases of tularemia in Chicago (Illinois Med. Journ., vol. 56, septembre 1929, p. 195-197).
- Bryn.* — Ein Fall von Tulareamia oculo-glandularis Parimaudsche-Konjonctivitis (Klin. Monat. F. Aug., vol. 85, juillet 1930, p. 61).
- Bunker (C. W. O.) et Smith (E. E.).* — Tularemia : report of four cases : one fatal with autopsy report (U. S. Navy-M. Bull., vol. 26, 1928, p. 901-911).
- Burnet (E.).* — Agglutination croisée du bac. tularense et des brucella dans la tularémie et la fièvre méditerranéenne (Arch. Inst. Pasteur de Tunis, vol. 16, n° 1, 1927, p. 90-91).
- Clark (C. P.).* — Atypical conjunctivitis tularensis with case report (Amer. Journ. Ophth., vol. 11, 1928, p. 280-284).
- Clément (R.).* — Nouveaux aspects de la tularémie (Presse médicale, vol. 35, 1927, p. 1608-1610).
- Coffey (J. R.).* — Undulant fever and tularemia (Northwest Med., vol. 28, novembre 1929, p. 505-507).
- Cumming (H. S.).* — La Tularémie aux Etats-Unis (Bul. de l'Off. Int. d'hyg. Pub., vol. 22, n° 10, octobre 1930, p. 1904-1907).
- Dieler (L. V.).* — A case of tulareamia in a laboratory worker (Pub. Health Rep., vol. 41, n° 27, 2 juillet 1926, p. 1355).
- Dieler (L. V.) et Rhodes.* — Tularemia on wild rats (Journ. of Infectious Disease, vol. 38, n° 6, juin 1926, p. 541).

- Doubrowinski.* — La tularémie dans l'union des républiques soviétiques et socialistes (1921-1929) (Bul. de l'Off. Inter. d'hyg. Pub., vol. 22, n° 10, octobre 1930, p. 1911-1921).
- Dorons (C. M.), Fortney (A. M.) et Edmiston (E. R.).* — Three cases of tularemia (J. Kansans Méd. Soc., vol. 31, mai 1930, p. 167-170).
- Dwijhoff (P. P.).* — Anatomie pathologique de la tularémie expérimentale (Vestnick mikr. epide-mid., vol. 9, 1930, p. 169-185).
- Tularemia (Klin. Méd., vol. 8, n° 13, 1930, p. 715-722).
- Zur pathologischen anatomie der experimentellen tularämie (Virchows Arc. J. Path. Anat., vol. 278, 1930, p. 481-497).
- Elliot.* — Tularemia : case report (J. M. A. Georgia, vol. 19, avril 1930, p. 138).
- Farraud (B. C.).* — Tularemia : with report of eleven cases (Am. Journ. of Med. Sciences, n° 172, 1926, p. 583).
- Francis (E.).* — Deer fly fever : a disease of man of hitherto unknown etiology (Pub. Health Rep., vol. 34, n° 37, 12 sept. 1919, p. 2061-2062).
- The occurrence of tularemia in nature as a disease of man (Pub. Health Rep., vol. 36, n° 30, 29 juillet 1921, p. 1731-1738).
- Cultivation of *Bacterium tularense* on mediums new to this organism (Pub. Health Rep., vol. 37, n° 3, 20 janvier 1922, p. 102-115).
- Cultivation of *bacterium tularense* on three additional mediums new to this organism (Pub. Health Rep., vol. 37, n° 17, 28 avril 1922, p. 987-989).
- Tulareamia : a new disease of man (Hygienic Laboratory Bul., n° 130, mars 1922).

- Tulareamia in the Washington (D. C.) market (Pub. Health Rep., vol. 38, n° 25, 22 juin 1923, p. 1391-1396).
- The amino-acid. cystine in the cultivation of bac. tularense (Pub. Health Rep., vol. 38, n° 25, 22 juin 1923, p. 1396-1404).
- Tularemia (Journ. of the Amer. Med. Ass., vol. 84, n° 17, 25 avril 1925, p. 1243-1250). Absence of tularemia (Rabbit fever) among rabbits raised in rabbitries (Journ. of the Amer. Med. Ass., vol. 85, 1925, p. 378).
- Microscopic changes of tularaemia in the tick « *Derma-centor Andersoni* » and bed-bug « *cimex lectularius* » (Pub. Health Rep., vol. 42, 1927, p. 2763).
- Seasonal incidence and sources of infection of tularaemia (Pub. Health Rep., vol. 42, n° 48, 2 décembre 1927, p. 2948-2951).
- Symptoms diagnosis and pathology of tularemia (Journ. of the Amer. Med. Ass., vol 91, n° 16, 1928, p. 1155-1161).
- Francis (E.) et Callender (G. R.).* — Tularaemia : the microscopic changes of the lesion in man (Arch. Path. and Lab. Med., vol. 3, 1927, p. 577-607).
- Francis (E.) et Evans (A. C.).* — Agglutination, cross agglutination and agglutinin absorption in tularemia (Pub Health Rep., vol. 41, n° 26, 25 juin 1926, p. 1273-1295).
- Francis (E.) et Lake (A. C.).* — Experimental transmission of tularaemia in rabbits by the rabbit-louse « *Haemodipsus ventriculosus* » (Denny) (Pub. Health Rep., vol. 36, n° 30, 29 juillet 1921, p. 1747-1753).
- Transmission of tularaemia by the bed-bug « *Cimex lectularius* » (Pub. Health Rep., vol. 37, n° 3, 20 janvier 1922, p. 83-95).

- Transmission of tularaemia by the mouse-louse « *Polyplax Serratus* » (Burm) (Pub. Health Rep., vol. 37, n° 3, 20 janvier 1922, p. 96-101).
- Francis (E.) et Mayne (B.)*. — Experimental transmission of tularaemia by flies of the species « *Crysops discalis* » (Pub. Health Rep., vol. 36, n° 30, 29 juillet 1921, p. 1738-1746).
- Francis (E.) et Moore (D.)*. — Identity of Ohara's disease and tularaemia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 86, n° 18, 1^{er} mai 1926, p. 1329).
- Freedlanger (S. O.) et Grossberg (M. H.)*. — Tularemia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 88, n° 7, 12 février 1927, p. 475-476).
- Freese (H. E.), Lake (G. C.) et Francis (E.)*. — Four cases of tularemia (three fatal) with conjunctivitis (Pub. Health Rep., vol. 41, n° 9, 26 février 1926, p. 369-372).
- Frei*. — Réactions cutanées spécifiques par l'antigène naturel dans les maladies infectieuses. Tularemie en Italie, réactions cutanées dans la tularémie (Klin. Woch., vol. 10, n° 29, 18 juillet 1931, p. 1340).
- Fulner (S. C.)*. — Tularemia in Arkansas (Arkansas Med. Soc. Journ., 24 août 1927, p. 61).
- Fulner (S. C.) et Kilbury (M. J.)*. — Tularemic peritonitis (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 89, n° 20, 12 novembre 1927, p. 1661-1662).
- Gaberson (J. H.)*. — Tularaemia (Internat. Clin., vol. 9, 1928, p. 46-52).
- Gasque Gracian (P.)*. — Un caso sospechoso de tularemia en Espana (Clin. Y. Lab., vol. 16, juillet 1930, p. 52-60).
- Geiger*. — Tularemia in cattle and sheep (California and West Med., vol. 3, mars 1931, p. 154).
- Geiger et Meyer*. — Tularemia in Nevada (Journ. of

- Amer. Med. Ass., vol. 93, 12 octobre 1929, p. 1148).
- Gerlach.* — Neue Krankheiten (Jahrest f. Arzt. Fortbild, vol. 22, janvier 1931, p. 21-40).
- Golow (D. A.), Kniazevski (A. N.), Berdnikof et Triflow (V. E.).* — Maladie pestifère (tularémie) sur la rivière Oural et dans la province d'Oural au printemps 1928 (Rev. de Micro. et d'Epid. de Saratoff, vol. 7, n° 3, 1928, p. 301).
- Goodpasture (E. W.) et House (S. J.).* — The pathologic anatomy of tularemia in man (Arm. Journ. Path., vol. 4, 1928, p. 213-226).
- Graham (R.) et Thorp (F.).* — Tularemia of animals communicated to man (Journ. Amer. Vert. Med. Ass., vol. 75, décembre 1929, p. 769-771).
- Grant (H. G.)* — Tularemia in Virginia (Virginia Med. Monthly, vol. 57, septembre 1930, p. 406-408).
- Gray (O. B.).* — Tularemia (North. Amer. Vet., vol. 11, décembre 1930, p. 21).
- Green (R. R.).* — Tularemia in wild life, transmission to man (Journ. Lancet., vol. 50, 1^{er} juin 1930, p. 241-244).
- Green (R. G.) et Wade (E. M.).* — A natural infection of quail by bacterium tularense (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 36, mai 1929, p. 626).
- Longevity of bacterium tularense in muscle tissue (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 37, décembre 1929, p. 214).
- Green (R. G.), Wade (E. M.) et Dervey (E. T.).* — Experimental tularemia in muskrat (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 36, mars 1929, p. 426).
- Green (R. G.), Wade (E. M.) et Kelly.* — Tularemia experimental in ring necked pheasant (Proc.

- Soc. Exp. Biol. Med., vol. 36, mars 1929, p. 430).
- Haizlip (J. O.) et O'Neil (A. E.).* — Case of meningitis due to bac tularense (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 97, 5 septembre 1931, p. 704-705).
- Hanau.* — Tularemia (Gaz. D. Osp., vol. 52, avril 1931, p. 421).
- Hanson (E. C.) et Green (R. G.).* — Tularemia in Minnesota (Journ. of Amer. Med. ass., vol. 92, n° 23, 8 juin 1929, p. 1920-1923).
- Hastings (G.).* — Two cases of tularemia due to tick-bites (South. Med. Journ., vol. 24, janvier 1931, p. 58).
- Hawill.* — Tularemia : three cases (Nat. Elect. M. A. Quart., mars 1929, p. 165).
- Heary (C. E.).* — Case of tularemia (Journ. Lancet., vol. 47, 1927, p. 505).
- Hellwig (C. A.).* — Tularemia (Beitr. Z. Path. Anat. U. Z. Allg.-Path., vol. 83, 28 décembre 1929, p. 544-549).
- Hendon (G. A.).* — Venoclysis (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 95, n° 16, 18 octobre 1930, p. 1175-1177).
- Hollingsworth (S. G.).* — Tularemia : report of case in Florida (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 91, n° 3, 21 juillet 1928, p. 204).
- Howery.* — Tularemia (Virg. Med. Monthly, n° 923, mai 1929, p. 110).
- Hudson (H. D. L.).* — Preliminary report on case of tularemia (Canad. Med. A. Journ., vol. 22, mai 1930, p. 678-679).
- Jirka (F. J.).* — Tularemia : with report of two cases (Illinois Med. Journ., vol. 58, décembre 1930, p. 447-448).
- Judd (J. H.).* — Ocular lesions in tularemia : report of two cases (Arc. Opth., vol. 2, octobre 1929, p. 416-430).

- Junkin (H. D.)*. — Skin lesions in Tularemia (North-west Med., vol. 26, août 1927, p. 415).
- Keiser (H. R.)*. — Tularemia : with case history (Illinois Med. Journ., vol. 58, décembre 1930, p. 448-449).
- Kirwood*. — Tularemia from fox squirrel : report of case (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 96, n° 12, 21 mars 1931, p. 941).
- Kniazewski (A.) et Berdnikof*. — La durée de la conservation du virus de la tularémie dans la peau des rongeurs (Rev. de Micr. et d'épid. de Saratow, vol. 9, n° 1, 1930, p. 68).
- Kunkel (G. M.)*. — Report of case of tularemia contracted from a coyote (canis leste) in New Mexico (Pub. Health. Report., vol. 45, n° 9, 28 février 1930, p. 439).
- Case of tularemia in Pennsylvania (Pensylv. Med. Journ., vol. 34, octobre 1930, p. 36).
- Léon*. — Tularemia : report of case in Chicago (Illinois Med. Journ., vol. 58, septembre 1930, p. 214).
- Leroy (W. C.) et Smith*. — Early Work on tularemia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 92, n° 2, 12 janvier 1929, p. 167).
- Lewis (S. J.)*. — Tularemia : diagnosis, simple blood smear agglutination tests : preliminary report (New Orleans Med. and S. J., vol. 83, juillet 1930, p. 26-29).
- Mc Arthur (S. C.) et Stoll (J. B.)*. — Case of tularemia (J. Michigan M. Soc., vol. 53, septembre 1930, p. 214-216).
- Mc Cormick (F. L.)*. — Three cases of tularemia (J. Missouri M. A., vol. 27, avril 1930, p. 172-173).
- Mc Coy (G. W.)*. — A plague-like disease of rodents (Pub. Health Bull., vol. 43, 1911, p. 53).

- Mc Coy (G. W.) et Chapin (C. W.).* — *Bacterium tularense*, the cause of plague-like disease of rodents (Pub. Health Bull., vol. 53, 1912, p. 21).
- Further observations on a plague like disease of rodents, with a preliminary note on the causative agent « *Bacterium tularense* » (Journ. of Infec. Disease, vol. 10, 1912, p. 61-72).
- Mc Daniel (H. E.).* — Rapid agglutination in tularemia tests (Arm. Journ. Pub. Health., vol. 21, mai 1931, p. 552).
- Mc Kee (C. S.).* — Two cases of tularemia unifested area (Journ. Amer. Med. Ass., vol. 90, n° 3, 21 janvier 1928, p. 204).
- MacIachlan (W. L.), Fetter (W. J.) et Cratty (A. R.).* — Two cases of tularemia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 86, n° 11, 14 mars 1926, p. 749).
- Mc Nabb (A. L.).* — First case of tularemia reported in Canada (Canada Pub. Health Journ., vol. 21, février 1930, p. 91-92).
- Madler (N. A.).* — Tularemia with report of case (Colorado M., vol. 26, août 1929, p. 277-278).
- Marshall (C. J.).* — Case of tularemia in seminole county (J. Florida M. A., vol. 16, mars 1930, p. 403-404).
- Martin.* — La Tularémie (Revue vétérinaire de Toulouse, novembre 1928, p. 601).
- Massee.* — Tularemia studies in Georgia (Journ. Amer. Med. Ass., vol. 96, n° 26, 27 juin 1931, p. 2234).
- Master.* — Tularemia in Georgia : report of fatal case (Journ. Med. Ass. Georgia, vol. 20, février 1931, p. 66).
- Mease (J. A.).* — Tularemia from Opossums (Journ.

- of Amer. Med. Ass., vol. 92, n° 13, 30 mars 1929, p. 1042).
- Miller (H. E.) et Taussig (L. R.)*. — Tularaemia (Arch. Dermat. and Syph., vol. 19, 1929, p. 378-390).
- Minehart*. — Coincident carcinoma, tularemia and syphilis (U. S. V. and Bur. Med. Bull., vol. 6, octobre 1930, p. 880).
- Mitzkevitch (C. D.)*. — Parenteral introduction of ichtiol (sulphonated bitumen) (Vrach. Gaz., vol. 35, 15 juin 1931, p. 857-858).
- Morrisson (W. R.)*. — Tularemia and conjunctivitis (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 87, 1926, p. 607).
- Moser (W.)*. — Tularemia; case report (Long Island Med. Journ., n° 5, mai 1929, p. 269).
- Murphy (J. A.)*. — Tularemia in New-York state (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 90, n° 26, 1928, p. 2101-2102).
- Tularemia in Michigan (Michigan. State. Med. Soc. Journ., n° 29, décembre 1930, p. 927).
- Netherton (E. W.)*. — Tularaemia with reference to its cutaneous manifestations : report of a cases (Arc. Dermat. and Syph., vol. 11, 1927, p. 170-184).
- Nikanorow*. — Tularemie dans l'Amérique du Nord et maladie ressemblant à la tularémie en U. R. S. S. (Etude dans Bul. de l'Off. Int. d'hyg. pub., vol. 21, n° 3, mars 1929, p. 485).
- Ohara (H.)*. — Ueber Identität von « Yato Byo » (Ohara's disease) und Tularämie (Zentralbl. F. Bakteriол., vol. 117, décembre 1930, p. 440-450).
- Ootmar*. — Tularemia : case report (Canad. Pub. Health. Journ., vol. 22, avril 1931, p. 207).
- Palmer (H. D.) et Hansmann (G. H.)*. — Tularemia :

- report of fulminating case with necropsy (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 91, n° 4, 28 juillet 1928, p. 236-239).
- Parker (R. R.)*. — Quail as a possible source of tularaemia infection in man (Pub. Health Rep., vol. 44, n° 17, 26 avril 1929, p. 999-1000).
- Parker (R. R.)*, *Brooks (C. S.)* et *Hadleigh Marsh*. — The occurrence of the bacterium tularensis in the Wood-tick « *Dermacentor occidentalis* » in California (Pub. Health Rep., vol. 44, n° 22, 31 mai 1929, p. 1299-1300).
- Parker (R. R.)* et *Dade (J. S.)*. — Tularaemia in sheep in nature (Pub. Health Rep., vol. 44, n° 3, 18 janvier 1929, p. 126-130).
- Tularaemia : its transmission to sheep by the wood-tick « *Dermacentor Andersoni* » (Stiles) (Journ. Amer. Veter. Med. Ass., vol. 28, n° 2, 2 août 1929).
- Parker (R. R.)* et *Francis (E.)*. — The susceptibility of the coyote (*Canis lestes*) to tularaemia (Pub. Health Rep., vol. 41, n° 28, 9 juillet 1926, p. 1407-1410).
- Parker (R. R.)*, *Hearle* et *Bince*. — Occurrence of tularaemia in British Columbia (Pub. Health. Rep., vol. 46, n° 1, 1^{er} janvier 1931, p. 45).
- Parker (R. R.)* et *Spencer (R. R.)*. — Six additional cases of laboratory infection of tularaemia in man (Pub. Health. Rep., vol. 41, n° 27, 2 juillet 1926, p. 1341-1355).
- Hereditary transmission of tularaemia infection by the wood-tick « *Dermacentor Andersoni* » (Stiles) (Pub. Health. Rep., vol. 41, n° 28, 9 juillet 1926, p. 1403-1407).
- Passemard*. — Contribution à l'étude des conjonctivites de Parinaud. Thèse Toulouse, 1923-1924.

- Pearse* (R. A.). — Insects bites (Northwest Med., mars 1911).
- Perry* (J. C.). — Tularaemia among meadow-mice « *Microtus californicus* » in California (Pub. Health. Report., vol. 43, n° 5, 3 février 1928, p. 260).
- Pons*. — Deux affections nouvelles des rongeurs transmissibles à l'homme : la melioïdose et la tularémie (Rev. Colon. de Méd. et de Chirurgie, 15 juillet 1931, p. 204).
- Preston*. — Tularemia : report of fatal case (West Virg. Med. Journ., janvier 1931, p. 28-29).
- Randoll*. — Case of tularemia (Rhode Island Med. Journ., vol. 12, août 1929, p. 122-123).
- Reale*. — La Tumaremia malastia di Francis, Rassegna intern. di clin. Terap., vol. 11, avril 1930, p. 270-275).
- Redfearn*. — Tularemia (Journ. Amer. Med. Ass., vol. 91, n° 3, 21 juillet 1928, p. 200).
- Reimann et Rose*. — Similitary of pseudotuberculosis and tularemia (Arch. Path., vol. 11, avril 1931, p. 574).
- Richy*. — Tularemia (Journ. Oklahomia Med. Ass., vol. 23, avril 1930, p. 116).
- Rodecker* (R. C.). — Tularemia (Elec. Med. Journ., vol. 89, juillet 1929, p. 457-459).
- Röller* (R. D.). — Tularemia (West Virginia Med. Journ., vol. 27, mars 1931, p. 112-115).
- Roubakine*. — La Tularémie (Report épidémiologique mensuel de la Société des Nations, vol. 9, n° 3, janvier 1930).
- Rutledge* (L. H.). — A fatal case of tularemia in Minnesota (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 88, n° 11, 12 mars 1927, p. 788).
- Salvesen*. — Four cases of tularemia (Norsk. Mag. F. Laegev., vol. 92, janvier 1931, p. 28).

- Sanchez (S. E.).* — Tularemia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 95, n° 14, 6 avril 1929, p. 1180-1181).
- Tularemia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 96, n° 1, 5 juillet 1930, p. 76).
- Saquépée (E.) et Fricker (J.).* — La tularémie (Paris-Médical, 6 juin 1931, p. 539-543).
- Sarchi (G. I.).* — Tularémie des rats d'eau : diagnostic par la réaction de précipitation (Zentralbl. F. Bacteriol., vol. 117, 11 juillet 1930, p. 367-376).
- Sante.* — Pulmonary infection in tularemia : case report (Arm. Journ. Roentg., vol. 25, février 1931, p. 241).
- Two cases of tularemia due to tick-bites (South. Med. Journ., vol. 24, janvier 1931, p. 38).
- Schwartz.* — Tularemia from musk-rat (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 92, n° 14, 6 avril 1929, p. 1180).
- Shaeffer.* — Tularemia case history (Journ. Michigan Med. Soc., février 1929, p. 131).
- Shan et Hunnicut.* — Direct isolation of bacterium tularense from axillary abscesses (Jour. Lab. and Clin. Med., vol. 16, octobre 1930, p. 46).
- Shaw (F. W.).* — Milieux de culture pour le bac. tularense (Zentralbl. of Bakériol., vol. 118, 30 septembre 1930, p. 216).
- Shelmire.* — Tularemia resembling sporotrichosis : report of case (Arch. Derm. and Syph., juin 1929, p. 918).
- Sicke (F.).* — Tularämie (Klin. Wochens., vol. 9, 18 janvier 1930, p. 120-122).
- Simmons (A. H.).* — Tularemia (Journ. Nat. Med. Ass., vol. 23, mars 1931, p. 10-18).
- Simpson (W. M.).* — Tularemia in Dayton-Ohio (An-
- R. Thomas

- nals of internal medecine, vol. 1, juin 1928, p. 1007).
- Tularemia (Proc. Staff. Meetings of the Mayo-clinic, étude dans Bristish Med. Journ., 15 septembre 1928, p. 503-504).
 - Tularemia : Rapidly fatal case (four days seven hours (Archives of pathology., vol. 6, octobre 1928, p. 553).
 - Tularemia (Ohio state Med. Journ., vol. 24, novembre 1928, p. 860).
 - Tularemia : History-Pathology-Diagnosis and Treatment (U. S. A., 1929).
 - Tularemia (Francis'disease) a clinical and pathological study, sixty one Human cases occuring in Dayton Ohio (Long Island Med. Journ., n° 9, septembre 1929, p. 526).
 - Tularemia (Francis'disease) eleven cases (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 94, n° 10, 8 mars 1930, p. 746).
 - Tularemia : summary of recent investigations and consideration of Dayton experience with 88 cases (Illinois Med. Journ., vol. 60, septembre 1931, p. 207-215).
- Smith.* — Tularemia (Virginia Med. Monthly, février 1929, p. 796).
- Souvorov (S. V.), Volferz (A. A.) et Voronkova.* — Lymphadénites pestiformes dans la région du bassin supérieur de la Volga (Extraits : Bul. Inst. Pasteur, vol. 27, 1929, p. 84).
- Spencer (R. R.).* — Note on « Zone phenomenon » in human sera; comparison of antitularenses with antiabortus sera (Pub. Health. Rep., vol. 45, 13 juin 1930, p. 1354-1360).
- Spiridenko (P.).* — Mesures prises dans la lutte contre les spermophiles dans les régions endémiques du territoire du Caucase du Nord de 1924

- à 1928 (Etude dans *Bul. de l'Off. Inter. Hyg. Pub.*, vol. 23, n° 3, mars 1931, p. 474-476).
- Tanon (L.)*. — Les maladies tropicales (*Monde Médical*, 1928).
- Thjotta*. — Tularémie : 3 cas en Norvège (*Norsk Mag. For. Laegevidenskapen*, vol. 91, février 1930, p. 224).
- Possibilités de la tularémie en Norvège ; cas d'origine autre que l'infection vraie par les lapins (*Norsk. Mag. For. Laegevidenskapen*, vol. 92, janvier 1931, p. 92).
- Tillmann (G. C.)*. — Tularemia (*J. Florida Med. Ass.*, vol. 16, août 1929, p. 71-73).
- Vail (D. T., Sr.)*. — Bacillus tularensis : infection of the eye (*Ophth. Rev.*, vol. 23, 1914, p. 487).
- Vail (D. T., Jr.)*. — Oculo-glandular form of tularemia (*Arc. Ophth.*, vol. 2, octobre 1929, p. 416-430).
- Oculo-glandular form. of tularemia (*Illinois Med. Journ.*, vol. 57, avril 1930, p. 244-251).
- Voronkova (M.)*. — Examen des rats d'eau (arvicola amphibius) dans la région d'Astrakan (*Vestnick. Mikr. epidemiol.*, vol. 8, 1928, p. 433-434).
- Watts (H. F. R.)*. — Case of tularemia (*New England Journ. Med.*, vol. 202, 13 février 1930, p. 329-330).
- Wefring (K. W.)*. — Existence de la tularémie en Norvège (*Bull. de l'Off. Inter. Hyg. Pub.*, vol. 22, n° 10, octobre 1930, p. 1908-1910).
- Wherry (W. B.) et Lamb (B. H.)*. — Injection of man with bacterium tularensis (*Journ. of Infec. Disease*, vol. 15, 1914, p. 331-340).
- Discovery of bacterium tularensis in wild-rabbits and the danger of its transfer to man (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, vol. 63, 1914, p. 2041).

- Westermann (E.)*. — Conjunctivite infectieuse par projection dans l'œil de tiques canines écrasées (Les journaux médicaux réunis, 15 déc. 1931, p. 441-442).
- Withington (P.R.)*. — Case of tularemia (New-England Journ. Med., vol. 201, 26 septembre 1929, p. 634-635).
- Wolferz*. — Maladie ressemblant à la tularémie sur les rives de l'Oka en 1928 (Etude : Bul. de l'Off. Inter. Hyg. Pub., vol. 21, n° 3, mars 1929, p. 485).
- Young (W.J.)*. — Tularemia : Two unusual cases (Kentucky Med. Journ., vol. 28, août 1930, p. 391-392).
- Zarkhi (G.)*. — Die Pest in Russland : zu obigem artikel V. Prof. Zeiss (Munchener Medizinische Wochenschrift, n° 19, 1926).
- Tularémie dans la région d'Obdorsk (Journ. Med. de l'Oural, n° 5, mai 1929. — Etude : Bul. de l'Off. Inter. Hyg. Pub., vol. 21, n° 11, novembre 1929, p. 1964-1965).
- Zeiss (N.)*. — Die Pest in Russland Pestähnlichen Lymphendrüsene ntzündungen in Volga Delta, 1926 (Munchener Med. Wochenschrift, 5 juillet 1929, p. 1137).
- Die Pest in Russland die Pestähnlichen senchen an der Oka und. Ural im Jahre, 1928 (Munchener Med. Wochenschrift, 9 août 1929, p. 1342).
- Die pestähulichen Lymphdrüsene ntzündungen in Russland 1876-1879 und ihre Beziehungen zur Tularämie in der Songeturion 1921-1928 Eine senchengeschicholische Untersuchung (Arch. F. Hyg., n° 105, 1931, p. 210).

Articles, études et notes anonymes.

- Courageous devotion of scientific investigators (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 87, 1926, p. 2001).
- Rat-bite fever and tularemia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 92, n° 2, 12 janvier 1929, p. 170).
- Tularemia in sheep (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 92, n° 6, 9 février 1929, p. 476-477).
- Tularaemia in United States of America (The Lancet, février 1929, p. 412).
- First case of tularemia in New-York City (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 92, n° 13, mars 1929, p. 1134).
- Tularemia in Russia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 93, 31 août 1929, p. 696-697).
- La Tularémie du mouton peut-elle être transmise à l'homme ? (Bull. de l'Off. Int. Hyg. Pub., vol. 21, n° 12, décembre 1929, p. 2097).
- Possibilités d'infection du gibier à plumes par la tularémie (Bull. Off. Inter. d'Hyg. Pub., vol. 22, n° 1, janvier 1930, p. 148).
- Tularaemia (British Med. Journ., 22 février 1930, p. 345).
- Tularemia in cattle and sheep (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 94, n° 10, 8 mars 1930, p. 721).
- Tularaemia (British Med. Journ., mars 1930, p. 554).
- The hosts of tularemia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 95, n° 9, 30 août 1930, p. 667-668).
- Provisions against tularemia (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 95, n° 10, 6 sept. 1930, p. 735).
- Tularemia and Widal test (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 95, n° 14, 4 oct. 1930, p. 1040).
- Quarantine against sick-rabbits (Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 96, n° 5, 31 janvier 1931, p. 365).

1706. — Impr. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris.— 3-32
